



UNIVERSITÀ DI PISA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

Risonanza Magnetica a 7 Tesla: stato dell'arte e prospettive

CANDIDATO

Gabriele Gangarossa

RELATORE

Chiar.mo
Prof. Davide Caramella

Anno accademico 2009-2010

INDICE

Risonanza Magnetica a 7 Tesla: stato dell'arte e prospettive

Introduzione	5
CAPITOLO I	
• Principi fisici	7
• Creazione e gestione delle immagini	13
• L'Alto Campo (HF) e il Campo Ultra Alto (UHF)	23
CAPITOLO II	
Materiali e Metodi	28
CAPITOLO III	
Risultati	
• Analisi dei dati della letteratura	29
• Applicazioni cliniche	
a. Applicazioni in campo neuroanatomico	37
b. Applicazioni in campo neurochirurgico	44
c. Risonanza Magnetica funzionale a 7 Tesla (f-MRI)	46
d. Angio-MRI e Cardio-MRI	48
e. Spettroscopia RM (MRS)	54
f. Tracking cellulare	56
• Problematiche	58
a. Uso e gestione delle sequenze	59
b. RF Coils	68
c. Sicurezza	71
Conclusioni	78
BIBLIOGRAFIA	79

Obiettivi

Il lavoro di questa tesi è basato sulla ricerca, l'analisi e la valutazione statistica e razionale della letteratura scientifica inerente l'uso, le applicazioni e le problematiche della risonanza magnetica a 7 Tesla. Lo scopo della tesi è evidenziare le potenzialità cliniche e di ricerca dello scanner RM a campo ultra alto.

Materiali e Metodi

Come strumento di ricerca per reperire i dati ho utilizzato *Pubmed*. (US National Library of Medicine, National Institutes of Health, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Nella ricerca bibliografica ho considerato sia gli studi applicativi condotti su pazienti (tot. 182) che su animali (tot. 43), sia gli studi di carattere tecnico e ingegneristico inerenti da una parte l'ottimizzazione delle sequenze e dall'altra lo sviluppo e la messa a punto delle bobine RF (Coils & Sequences tot. 34). Il materiale trovato, 225 studi pubblicati dal 1995 al Maggio 2011, è stato suddiviso per autore, centro di ricerca e sede, anno e in categorie tenendo conto dell'area tematica e applicativa degli studi. Sono state ottenute statistiche inerenti la distribuzione per anno dal 1995 al 2011, la distribuzione geografica degli studi e la distribuzione per area applicativa.

Risultati

Sono stati presi in considerazione le applicazioni cliniche dello scanner RM a 7T nei campi del Neuroimaging, f-MRI, MRSI, angio-MRI, Molecular Imaging, Neurochirurgia.

Sono state evidenziate le potenzialità e le problematiche riguardo la gestione delle sequenze, la produzione di artefatti e la sicurezza dello scanner a 7T.

Conclusioni

L'avvento imminente del campo magnetico Ultra Alto nella routine clinica sembra mantenere le proprie promesse soprattutto nello studio dell'encefalo (immagini ad altissima definizione delle strutture sottocorticali, alto segnale in f-MRI, risoluzione spettrale elevata in MRS, visualizzazione vascolarizzazione cerebrale senza mdc.) e apre ai ricercatori nuove prospettive di utilizzo in oncologia attraverso l'uso di marcatori specifici per molecole biologiche e fattori di crescita (Molecular Imaging).

ABSTRACT

Objectives

The work of this thesis is based on research, analysis and statistical and rational evaluation of the scientific literature concerning the use, applications and problems of magnetic resonance imaging at 7 Tesla. The aim of the thesis is to highlight the clinical and research potential of MR scanner at ultra high magnetic field.

Materials and Methods

As a research tool to find the data I used Pubmed (U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

I have considered in the literature search applications studies involving patients (total 182) and animals (total 43), technical and engineering studies related on optimization of sequences and development of RF coils (Coils & Sequences tot. 34).

The material found (225 articles published from 1995 to May 2011), has been sorted by author, research center, year and grouped into categories according to the thematic area of study and application.

Statistics on the distribution by year from 1995 to 2011, on the geographical distribution of studies and on the distribution by application area were obtained.

Results

The clinical applications of the 7T MRI scanner in the fields of Neuroimaging, f-MRI, MRSI, Angio-MRI, Molecular Imaging, Neurosurgery have been examined.

The possible applications and the issues regarding the management of the sequences, the production of artifacts and the security of the 7T scanner have been highlighted.

Conclusions

The imminent advent of Ultra-High magnetic field in routine clinical practice seems to keep its promises especially in the study of brain (high-definition images of subcortical structures, high signal in f-MRI, high spectral resolution in MRS, visualization cerebral vasculature without contrast) and opens researchers new perspectives for use in oncology through the use of specific markers for biological molecules and growth factors (Molecular Imaging).

Introduzione

Lo scanner RM è ormai diventato uno strumento diagnostico standard negli ospedali di tutto il mondo, ogni anno nel mondo milioni di pazienti vengono sottoposti ad imaging RM.

Negli ultimi anni si è assistito ad un continuo incremento della potenza del campo magnetico generato da tali dispositivi; oggi macchinari con potenze di campo di 1.5T e 3T sono disponibili per uso clinico in migliaia di ospedali; in questo scenario lo scanner RM a 7T rappresenta la svolta dell'imaging diagnostico verso le nuove prospettive del campo Ultra Alto.

Oggetto di questa tesi sarà la Risonanza Magnetica a 7T, che arriverà prossimamente in Italia presso l'IRCCS Stella Maris di Pisa, primo e unico macchinario di questo tipo presente nel nostro Paese.

Tale progetto da 7 milioni di euro nasce sotto il patrocinio della Fondazione Imago7, consorzio che unisce IRCCS Stella Maris di Pisa, Dipartimento di Radiologia della Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, i Dipartimenti di Fisica, Chimica, Neuroscienze e il Laboratorio di Biochimica clinica e Biologia Molecolare della Università di Pisa, l'Istituto Scientifico MEDEA di Lecco e la Fondazione CARIPi che ha contribuito in maniera rilevante al finanziamento.

Il progetto 7Tesla RM rappresenta per la Ricerca Scientifica Italiana una straordinaria opportunità.

In questo lavoro sono state prese in considerazione le applicazioni cliniche della RM a 7T nei campi del Neuroimaging, della Spettroscopia RM, della Risonanza Magnetica Funzionale, dell'Angio-RM e del Molecular Imaging. Sono state evidenziate le potenzialità e le problematiche riguardo la gestione delle sequenze, la produzione di artefatti e la sicurezza dello scanner a 7T.

L'aumento considerevole del campo magnetico statico B_0 comporta come prima conseguenza un notevole aumento del rapporto segnale rumore (SNR, Signal to Noise Ratio) e questo consente una migliore risoluzione spaziale delle immagini senza richiedere tempi di acquisizione maggiori.

Per quanto riguarda il Neuroimaging, con il 7T è possibile ottenere una risoluzione spaziale inferiore al mm, ciò consente la produzione di immagini ad altissima definizione di regioni del SNC estremamente piccole come i nuclei della base, l'ipofisi, l'ippocampo, che sono di difficile visualizzazione con scanner a campo minore.

Il campo Ultra Alto consente attraverso la Spettroscopia RM di distinguere molte specie molecolari diverse; in studi MRS è infatti possibile evidenziare neurotrasmettitori (GABA, N-Acetil-Aspartato, Colina), molecole coinvolte nel metabolismo energetico (Creatina, Fosfocreatina, Glucosio, Glicogeno) e molecole coinvolte nella osmoregolazione (Taurina, Inositolo) e molecole antiossidanti (Glutazione, VitaminaC).

Queste nuove potenzialità di imaging aprono anche la via verso lo studio dettagliato delle alterazioni del pattern neurochimico in vivo di malattie neurodegenerative come la Malattia di Alzheimer e il Morbo di Parkinson, la Malattia di Huntington, nuove possibilità diagnostiche anche per Sclerosi Multipla, Epilessia (grazie alla coregistrazione EEG/fMRI), malattie psichiatriche come la Schizofrenia e tumori cerebrali.

Anche lo studio funzionale del cervello beneficia largamente dell'aumento del campo magnetico. Un incremento dell'intensità di campo da 1.5T a 7T corrisponde ad un segnale f-MR 20 volte maggiore.

L'aumento del T1 tissutale e della risoluzione spaziale consente un miglioramento della tecnica di imaging in Angio-RM, si ottiene un netto miglioramento dell'effetto angiografico, soprattutto a livello dei vasi arteriosi distali. La risoluzione e la qualità delle immagini ottenute è paragonabile a quella delle immagini ottenute con il cateterismo arterioso, con il beneficio della totale assenza di invasività.

Una nuova e interessante prospettiva è quella del ***Molecular Imaging***. Questa metodica si basa sull'utilizzo di mezzi di contrasto particolari e strutture nanometriche di sintesi in grado di marcare selettivamente molecole biologiche come citochine, recettori per fattori di crescita, cellule staminali e farmaci chemioterapici, aprendo una nuova frontiera in ambito oncologico e delle terapie rigenerative. Questa metodica è applicabile solo con macchinari RM in grado di individuare segnali di intensità molto bassa, perciò si presenta come un interessante impiego degli scanner a 7T, dalle possibilità ancora sconosciute ma potenzialmente molto ampie.

CAPITOLO I

• Principi Fisici

La risonanza è definita come una risposta amplificata ad uno stimolo caratterizzato dalla stessa frequenza. La RMN (Risonanza Magnetica Nucleare) misura il segnale proveniente dai nuclei atomici in risposta ad onde radio che hanno la stessa frequenza naturale, detta frequenza di risonanza, dei nuclei stessi.

Il fenomeno della risonanza magnetica nucleare fu scoperto indipendentemente nel 1946 dai fisici Edward Purcell (Purcell et al 1946) e Felix Bloch (Bloch et al. 1946) ^[1-2], che per questa scoperta ricevettero il Premio Nobel nel 1952. Tra il 1950 e il 1970 il principio della risonanza venne applicato primariamente per l'analisi della chimica molecolare e della struttura dei materiali. L'applicazione di tale fenomeno fisico venne resa possibile dopo la scoperta dei gradienti di campo di Paul Lauterbur e Peter Mannsfield ^[3-4] nel 1973 (entrambi Nobel per la Medicina nel 2003), che consentì di codificare l'origine spaziale del segnale e di produrre immagini.

Tutte le attuali tecniche di imaging a RM (MRI = Magnetic Resonance Imaging) usate nella pratica clinica, si basano sulla ricezione e successiva elaborazione di segnali provenienti da protoni; in particolare dagli atomi di idrogeno. L'idrogeno è il più semplice e il più abbondante degli elementi presenti all'interno del corpo umano; l'atomo di idrogeno è costituito da un solo protone ed un solo elettrone. Con l'aumento del numero dei protoni aumenta il segnale RM che si può ottenere dai corpi.

La Risonanza Magnetica (RM), in inglese Magnetic Resonance (MR), è una tecnica di indagine sulla materia basata sulla misura della precessione dello spin di protoni o di altri nuclei dotati di momento magnetico ($\vec{\mu}$) quando sono sottoposti ad un campo magnetico (B_0).

Lo spin del nucleo atomico può essere descritto come un momento magnetico rappresentato da un vettore $\vec{\mu}$.

Quando un nucleo atomico interagisce con un campo magnetico uniforme e costante rappresentato dal vettore \vec{B}_0 , $\vec{\mu}$ tende ad orientarsi nella direzione del campo magnetico, risentendo di una coppia data da $\vec{\tau} = \vec{\mu} \times \vec{B}_0$, che provoca la rotazione (precessione) di $\vec{\mu}$ attorno alla direzione delle linee di forza del campo magnetico B_0 con una ben precisa frequenza angolare ω_0 , detta frequenza di Larmor, che dipende esclusivamente dal tipo di nucleo e dalla intensità del campo magnetico B_0 .

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

L'equazione di Larmor esprime la relazione tra la forza del campo magnetico B_0 e la frequenza di precessione dei protoni ω_0 ; γ è la costante giromagnetica, dipendente dal tipo di nucleo: per l'idrogeno il suo valore è 4257 Hz/T .

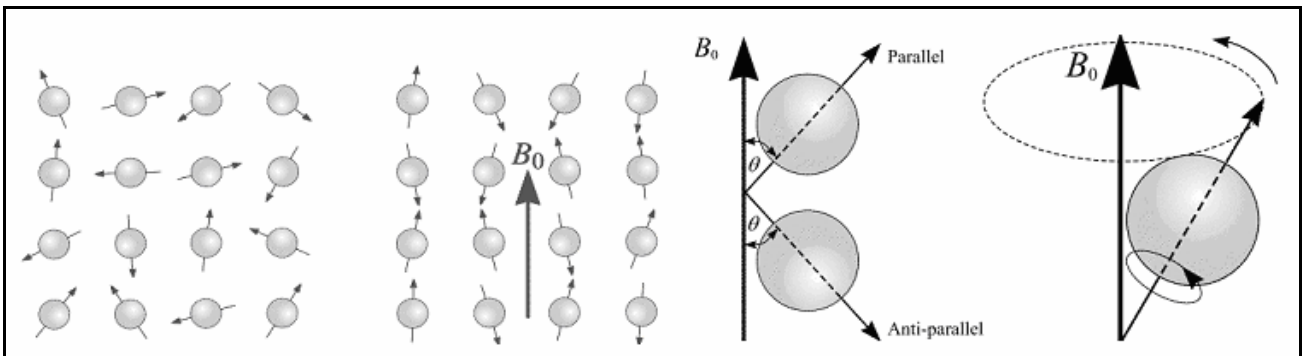


Fig.1 A sinistra: In assenza di campo magnetico B_0 lo spin dei protoni ha il proprio asse disposto casualmente nello spazio. A destra In presenza di un campo magnetico esterno B_0 i protoni si allineano lungo la direzione del campo, con verso parallelo o antiparallelo a quello del campo.

Fig.2 A destra: Gli atomi precessano attorno all'asse del campo magnetico B_0 alla frequenza di Larmor (ω_0) descrivendo la forma di un cono.

Nella RM non si osserva un singolo nucleo, ma viene statisticamente misurato l'effetto complessivo di una popolazione di nuclei presenti entro il campione di materiale sotto esame. Viene quindi definito un vettore di magnetizzazione \vec{M} come la risultante della somma vettoriale di tutti i momenti magnetici $\vec{\mu}$ dei singoli nuclei, ciascuno dei quali potrà avere la componente parallela a \vec{B}_0 , con lo stesso verso di \vec{B}_0 (allineamento parallelo), oppure con verso opposto (allineamento antiparallelo). In base alle leggi della meccanica quantistica si ha un leggero eccesso di momenti magnetici allineati in un verso rispetto all'altro, ed è quindi il vettore \vec{M}_0 risultante non è nullo e perciò misurabile.

La popolazione di nuclei con spin parallelo N_1 , orientata secondo il verso di \vec{B}_0 , possiede energia potenziale minore E_1 e si trova in soprannumero rispetto alla popolazione N_2 con spin antiparallelo e con energia potenziale maggiore E_2 . La distribuzione della popolazione nei due livelli energetici E_1 ed E_2 è data dalla legge di distribuzione di Boltzmann:

$$N_2/N_1 = e^{-\Delta E/k_B T}$$

dove k_B è la costante di Boltzmann, T è la temperatura espressa in Kelvin e $\Delta E = E_2 - E_1$ è la differenza di energia tra i due livelli.

Quindi il vettore M , risultante dall'azione del campo magnetico sugli spin nucleari, ha ampiezza uguale a quella dell'eccesso di spin (popolazione N_1) definito dal modello quantistico e direzione e verso uguali a quelle del campo esterno B_0 applicato. In definitiva, è possibile ottenere da un piccolo volume di materia un vettore magnetizzazione misurabile dato dalla composizione dei vettori (non misurabili) μ dovuti agli spin dei nuclei contenuti nella materia.

Per poter rilevare questo vettore M occorre perturbare il sistema dal suo stato di equilibrio, ad esempio applicando un secondo campo magnetico B_1 perpendicolare a B_0 e variabile nel tempo.

B_1 può essere indotto per mezzo di un segnale a radiofrequenze.

Se B_1 ruota intorno a B_0 con frequenza uguale a ω_0 , cambiando il sistema di riferimento e ponendosi solidali con B_1 , si osserva il vettore M precessare attorno a B_1 con frequenza angolare ω_1 , variando in questo sistema di riferimento il proprio orientamento rispetto alla direzione del campo B_0 .

I campi B_0 e B_1 sono detti rispettivamente campo di polarizzazione e campo di eccitazione. La rotazione che il vettore M subisce rispetto al campo principale per effetto del campo B_1 dipende dall'energia assorbita dai nuclei e quindi anche dal tempo di applicazione τ di B_1 stesso. L'angolo di rotazione è detto angolo di flip (Flip Angle).

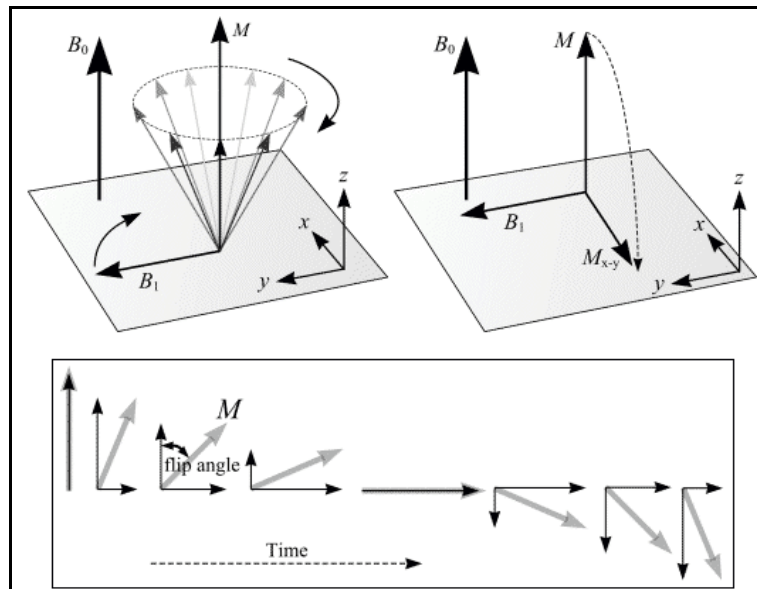


Fig.3 La magnetizzazione netta M è cambiata dalla applicazione di un impulso RF alla frequenza di Larmor ω_0 ; il grado di rotazione dell'asse M è detto Flip Angle ed è determinato dalla forza e dalla durata dell'impulso RF. Un impulso a 90° sposta la direzione di M dal piano longitudinale z al piano trasversale xy .

Tramite opportuni valori del campo B_1 applicato e del tempo τ è possibile ruotare il vettore M di 90° ed in questo caso si parla di impulso di 90° ; è anche possibile capovolgere la direzione del vettore M con un impulso di 180° detto impulso di inversione o **impulso pigreco**. In questo caso una parte dei nuclei della popolazione N_1 ha acquistato energia tale da far cambiare direzione ai loro momenti magnetici μ , tanto che si dovrebbe raggiungere la situazione ideale in cui il numero dei nuclei con μ antiparalleli eguaglia il numero di nuclei con μ paralleli ($N_1 = N_2$). Questa situazione si raggiungerebbe, in base alla legge di Boltzmann, solo quando la temperatura del sistema di spin è infinita, per cui il sistema di spin non è più in equilibrio termodinamico con l'ambiente (reticolo). Perciò, una volta spento B_1 , il sistema di spin dovrà cedere l'eccesso di energia al reticolo.

Terminata la perturbazione dovuta al campo B_1 si ristabilisce l'equilibrio di partenza tra spin degli atomi del campione e campo B_0 con determinate modalità temporali. L'ampiezza del vettore M non è conservata durante quello che viene definito *processo di rilassamento*.

Esso coinvolge due fenomeni: il rilassamento trasversale, o annullamento della componente trasversale M_{xy} ed il rilassamento longitudinale, o recupero della magnetizzazione longitudinale M_z . L'evoluzione delle componenti del vettore $M(t)$ viene descritta, nel sistema di riferimento rotante, con le equazioni di Bloch.

I tempi di rilassamento sono grandezze variabili che possono essere espresse in funzione di due costanti:

La costante di tempo T_1 , che governa il ritorno all'equilibrio della componente longitudinale del vettore M , è definita tempo di rilassamento spin-reticolo, in quanto coinvolge i trasferimenti di energia che avvengono tra il sistema di spin ed il resto dell'ambiente.

La costante di tempo T_2 , che esprime l'annullamento della componente trasversale del vettore M , è definita tempo di rilassamento spin-spin in quanto coinvolge le interazioni tra i momenti magnetici dei singoli nuclei.

Sono due i fattori che contribuiscono al decadimento della magnetizzazione trasversale:

- 1) interazioni molecolari (che portano ad un effetto molecolare detto T_2 puro)
- 2) variazioni del campo magnetico statico B_0 (che portano ad un effetto detto T_2 di disomogeneità di campo).

La combinazione di questi due fattori è quella che realmente si verifica nel decadimento della magnetizzazione trasversale. La costante di tempo "combinata" è chiamata **T_2 star** ed è contraddistinta dal simbolo T_2^*

Il tempo di rilassamento T_2 è sempre minore o uguale a T_1 .

Una volta terminata l'azione perturbante del campo B_1 , dopo un tempo di applicazione T_p , si segue l'andamento del ritorno all'equilibrio della magnetizzazione macroscopica M che tende a riallinearsi al campo B_0 . Il segnale prodotto dalla variazione nel tempo del vettore M viene misurato in laboratorio usando una bobina ad induzione elettromagnetica posta attorno al campione in direzione ortogonale al campo esterno, che si comporta come una antenna: le variazioni della componente trasversale di M viene captata dalla bobina, inducendo in essa una piccola forza elettromotrice (misurabile tramite un ricevitore a radiofrequenza) che oscilla alla frequenza di Larmor.

Il segnale RMN, detto FID (Free Induction Decay, decadimento libero dell'induzione) oscilla alla frequenza di Larmor, attenuandosi in maniera esponenziale in funzione del tempo. (figura 4).

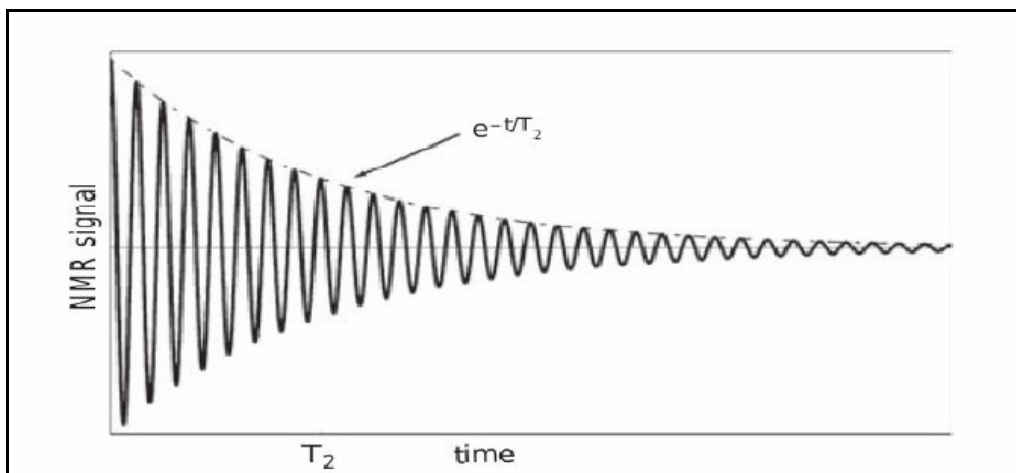


Fig. 4: Rilassamento della componente trasversale del vettore M in funzione del tempo. La curva ha andamento esponenziale negativo. (da Buxton 2009)^[5]

- **Creazione e gestione delle immagini**

L' Imaging RM (MRI) si basa su tre metodi per creare le immagini:

1. Slice encoding o codifica di sezione
2. Frequency encoding o codifica di frequenza
3. Phase encoding o codifica di fase

L'intensità del segnale in ogni posizione dipende dalla densità protonica in ogni localizzazione.

Slice Encoding o Codifica di sezione

Come si è detto in precedenza, in presenza di un campo magnetico esterno, gli spin dei protoni si allineano lungo la linea di forza del campo stesso. In una eccitazione non selettiva, l'eccitazione RF (Radio Frequenza) farà puntare tutti gli spin nel piano trasversale. Tuttavia in una eccitazione selettiva per sezione, è applicato per primo un gradiente (un impulso RF) lungo l'asse longitudinale (z), tramite il quale i protoni sono sottoposti ad un campo magnetico di forza variabile, dipendente dalla loro posizione lungo tale gradiente RF. L'impulso RF ecciterà soltanto i protoni che si trovano ad una distanza costante dalla bobina ed hanno frequenza di Larmor uguale alla frequenza dell'impulso. In questo modo si seleziona una sezione (slice) ad una data distanza dalla bobina; variando la frequenza dell'impulso RF si copre tutto il range delle frequenze di precessione del volume desiderato, tale volume risulterà pertanto diviso in fette prese in ogni direzione: trasversali, sagittali e oblique. Variando l'intensità dell'impulso RF è possibile selezionare spessori di sezione diversi.

Frequency Encoding o Codifica di Frequenza

La codifica di frequenza è il processo attraverso cui viene determinata la posizione spaziale dell'impulso sull'asse x . Un gradiente spaziale lineare B_x è piazzato sul campo magnetico B_0 esistente, da ciò risulta una differente frequenza di Larmor degli spin in diverse posizioni lungo l'asse x . Il segnale rilevato è la somma delle diverse frequenze. La trasformata di Fourier consente di ottenere dal segnale in funzione del tempo un segnale in funzione delle frequenze (Fig.5); dato che la frequenza varia con la posizione sull'asse x , dal segnale si può ricavare la localizzazione dell'impulso sull'asse x . Il gradiente utilizzato per la codifica di frequenza è detto gradiente di lettura (read-out gradient).

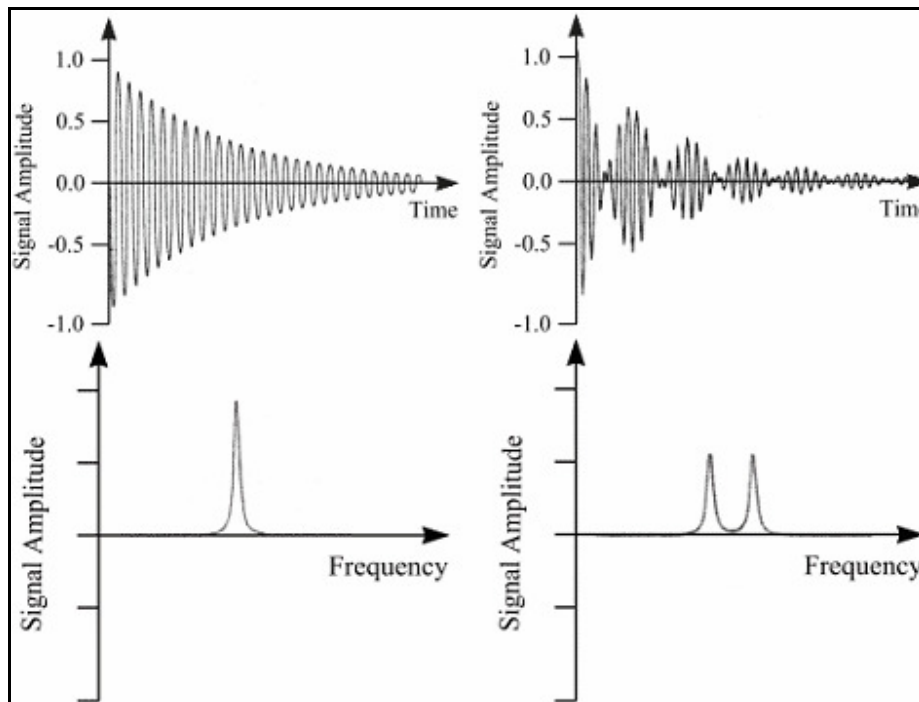


Fig. 5: Esempi di segnali ottenuti in frequency encoding. La trasformata di Fourier consente di ottenere il segnale in funzione della frequenza, da cui si ricava la posizione del segnale sull'asse x .

(<http://www.wikidoc.org/index.php/Image:Fig10b.gif>)

Phase Encoding o Codifica di Fase

In modo analogo ai gradienti applicati per la localizzazione dell'immagine, durante la codifica di fase è applicato un gradiente lungo l'asse y. Quando questo gradiente è rimosso i protoni ritornano sulla stessa frequenza, ma adesso sono fuori fase uno con l'altro. Il gradiente G_y è applicato subito dopo l'impulso RF o prima del gradiente G_x . In questo modo lo sfasamento indotto da G_y consente di differenziare tra le aree di una sezione quando G_x è applicato successivamente; in questo modo si determinano le posizioni sui due assi x e y dipendenti dalle frequenze.

k-spazio

Una volta estratte dal segnale RM tutte le frequenze relative alle varie posizioni sugli assi x e y si ottiene uno spazio detto **k-spazio** che è una rappresentazione bidimensionale delle frequenze, quindi delle posizioni dei protoni, nella sezione (slice) considerata. Il segnale trasmesso in ogni singolo Tempo di ripetizione (Repetition Time o TR) va a riempire una porzione del k-spazio. Il TR è l'intervallo di tempo tra un impulso RF a 90° e il successivo, mentre il tempo di eco (Echo Time o TE) è l'intervallo di tempo tra l'impulso RF e il picco di segnale.

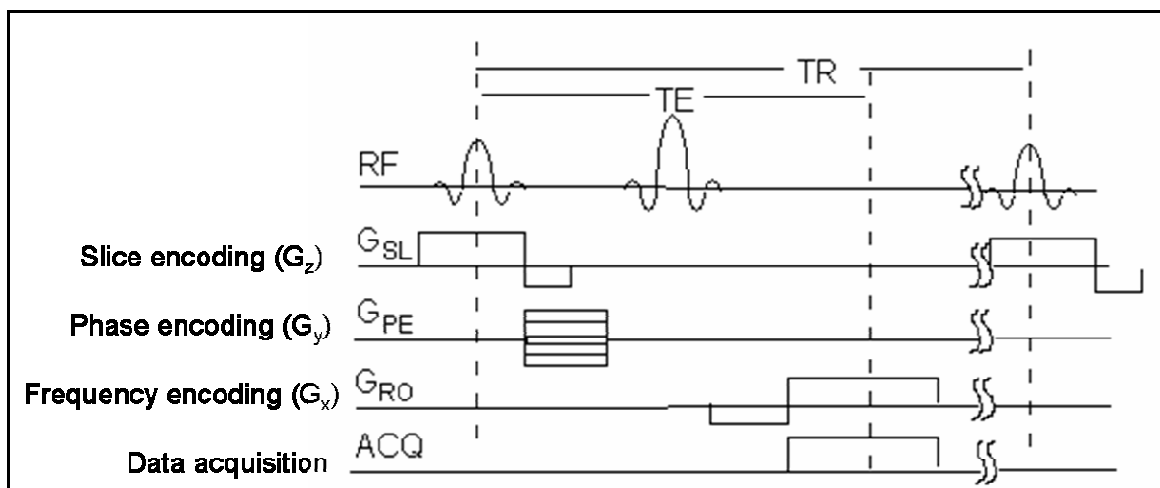


Fig. 6: L'impulso RF. L'applicazione ripetuta di questi gradienti risulta nella completa raccolta dei dati che formeranno l'immagine.

(<http://www.wikidoc.org/index.php/Image:Pulseseq.png>)

Il k-spazio contiene una versione digitalizzata dell'immagine, ottenuta attraverso la tecnica detta ADC (Analog to Digital Conversion).

Una volta che il k-spazio è completamente campionato si può ottenere attraverso la trasformata di Fourier la vera immagine anatomica (Fig. 7). Antitrasformando il segnale si ottiene la distribuzione della densità di protoni. La parte centrale del k-spazio (basse frequenze) determina il contrasto dell'immagine, mentre le parti esterne (alte frequenze) influiscono sui dettagli dell'immagine.

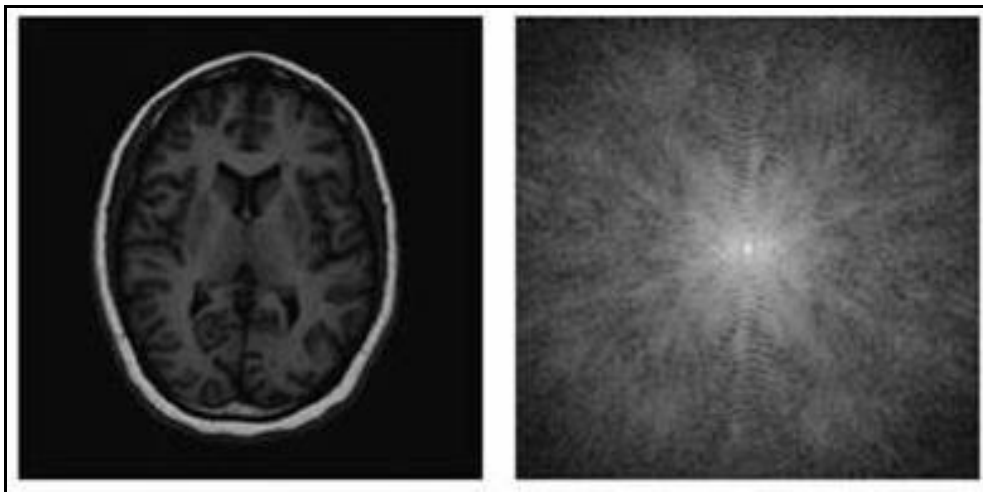


Fig. 7: Immagine e k-spazio. I dati provenienti dallo scanner sono dati di k-spazio. I dati dell'immagine sono ottenuti attraverso la trasformata di Fourier a partire dai dati del k-spazio.

(http://scien.stanford.edu/pages/labsite/2006/psych221/projects/06/cukur/mri_files/image021.jpg.)

Modalità di acquisizione delle immagini RM

Immagini 2D

La modalità 2D acquisisce e ricostruisce i dati dell'immagine grezza (Raw Data) in immagini bidimensionali (sezioni o slices), la cui luminosità è proporzionale all'intensità del segnale RM proveniente dai protoni corrispondenti. Questo metodo di eccitazione in sezioni è seguito, come detto precedentemente, dalla codifica di sequenza e di fase che produce una immagine la cui rappresentazione spaziale occupa due dimensioni, una sull'asse di fase e l'altra sull'asse di frequenza. Pertanto tale immagine è detta 2D. (Fig. 9)

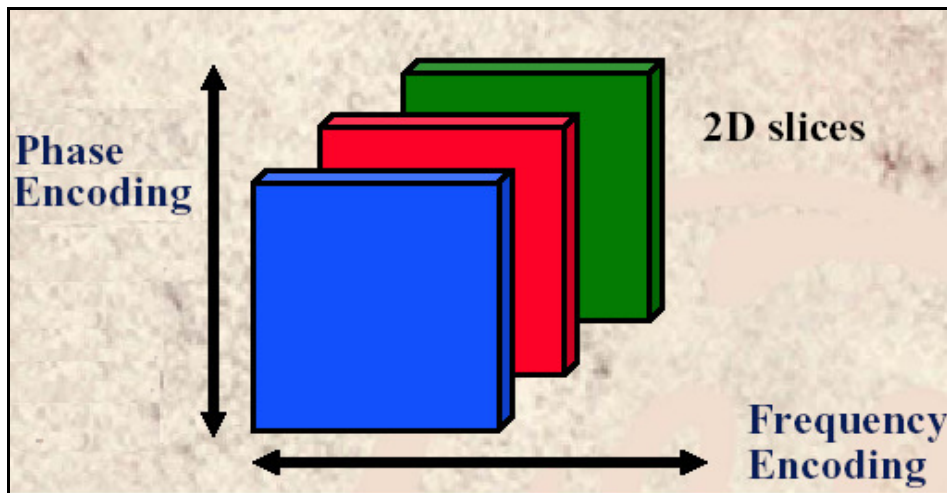


Fig.8: *codifica bidimensionale*

(http://www.scmr.org/assets/files/members/documents/GE_physics_6_for_SCMR.pdf)

L'acquisizione può essere condotta con due tecniche.

- Tecnica a sezione singola
- Tecnica Multiplanare

Tecnica a sezione singola: Le singole sezioni sono acquisite in sequenza: l'acquisizione di una sezione inizia solo dopo che è terminata l'acquisizione della precedente. Tale modalità è utile quando sono richiesti TR molto brevi. (da D.G. Mitchell *MRI Principles, 1999*)^[6]

Tecnica Multiplanare: vengono acquisite più sezioni all'interno dello stesso TR. Per fare ciò, durante lo stesso TE si eccitano più sezioni utilizzando impulsi di frequenze leggermente diverse. Se il TR è abbastanza lungo possono essere eccitate più sezioni in modo interfacciato (interleaved), seguite sempre dalla misurazione dell'eco risultante. Tale tecnica è utile per aumentare l'intensità del segnale di tessuti con T1 lunghi, poiché servono TR lunghi (da D.G. Mitchell *MRI Principles, 1999*)^[6].

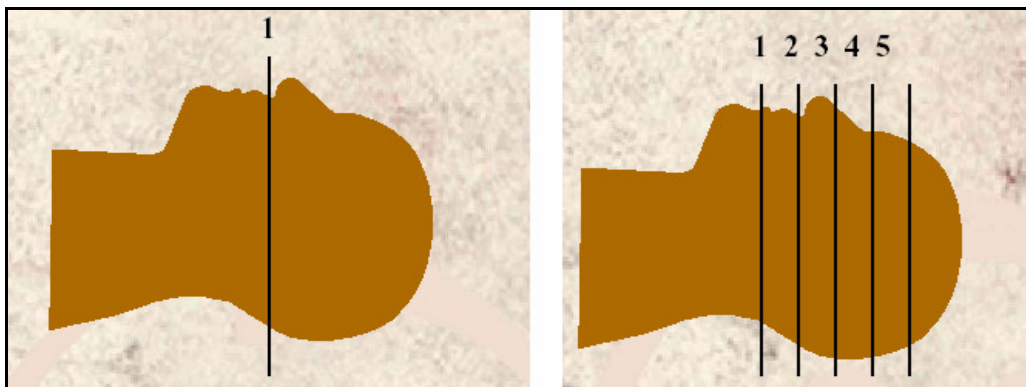


Fig. 9: a) acquisizione a sezione singola b) acquisizione multiplanare
(http://www.scmr.org/assets/files/members/documents/GE_physics_6_for_SCMR.pdf)

Immagini 3D

Nelle immagini 3D o di volume è necessario un ampio impulso RF, ciò è necessario per eccitare un intero volume o slab (Fig. 10b). La codifica spaziale è eseguita secondo i tre assi: di fase, di frequenza e successivamente di sezione. Questa successiva codifica consente di avere i dati ripartiti in sezioni molto sottili, dette partizioni; i voxel ottenuti hanno la terza dimensione uguale alle altre due, si parla infatti di voxel isotropico.

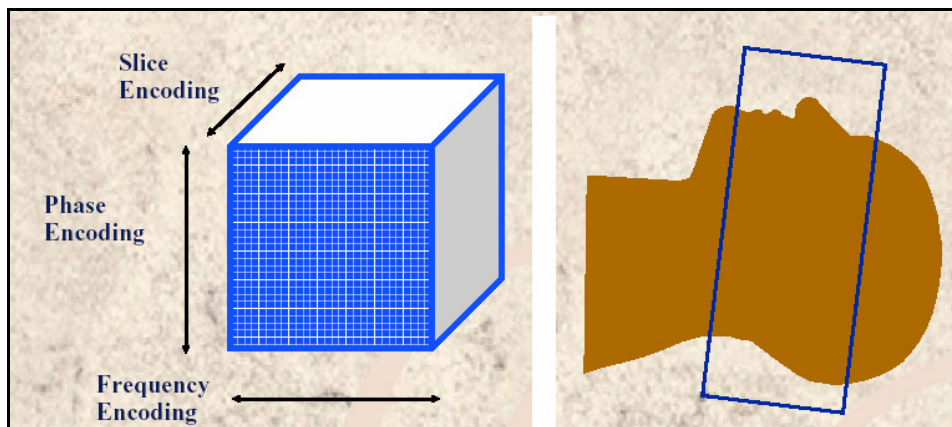


Fig. 10: a) 3D volume b) 3D slab

(http://www.scmr.org/assets/files/members/documents/GE_physics_6_for_SCMR.pdf)

Il tempo di acquisizione di una scansione tridimensionale, data la mole di dati da elaborare, è molto superiore a quello di una scansione 2D. Per tale ragione sono usate spesso sequenze veloci come la EPI (Echo Planar Imaging).

Metodiche di elaborazione dell'immagine 3D

Slicing: l'immagine tridimensionale è suddivisa in sezioni (slices) come se fosse una immagine 2D.

Surface rendering: consente di selezionare una regione di interesse dell'immagine su cui poter lavorare, separandola dalle aree adiacenti che non rientrano nei parametri fissati, tale operazione è detta segmentazione.

Volume rendering: l'immagine acquisita è direttamente elaborata come immagine tridimensionale attraverso algoritmi molto complessi applicati da un software. Tuttavia tali immagini devono essere standardizzate secondo coordinate spaziali definite, altrimenti non possono essere confrontate, dato che la posizione dei soggetti nello scanner non è mai uguale. La standardizzazione avviene rapportando l'immagine ottenuta ad una griglia che rappresenta la cosiddetta Mappa Stereotassica.

Esistono mappe stereotassiche specifiche per ogni distretto anatomico, per l'encefalo, ad esempio, si utilizza la mappa di Talairach (Talairach e Tournoux 1988)^[7]. Una volta normalizzata, l'immagine può essere confrontata ed utilizzata per essere coregistrata o fusa con immagini funzionali.

L'acquisizione 3D ha un valore notevole negli studi di Risonanza Magnetica funzionale (f-MRI).

Acquisizione di immagini RMN funzionali, l'effetto BOLD.

La Risonanza Magnetica funzionale è una tecnica di imaging molto recente, alla base di tale metodica vi è il cosiddetto effetto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent, Ogawa et al., 1990).^[8]

Il principio dell'effetto BOLD è strettamente correlato alle proprietà magnetiche del sangue, che dipendono a loro volta dal livello di ossigenazione. Tali proprietà sono attribuibili al ferro presente nell'emoglobina, all'interno dei globuli rossi. Nello specifico l'ossiemoglobina non avendo elettroni spaiati si comporta come una sostanza diamagnetica, viceversa la deossiemoglobina ha proprietà paramagnetiche.

Durante una stimolazione sensoriale, l'esecuzione di un atto motorio o di un atto mentale, varia lo stato di ossigenazione nelle zone cerebrali attivate. In particolare, nelle aree cerebrali attivate si osserva un aumento del consumo di ossigeno e del flusso ematico (Cerebral Blood Flow, CBF): il secondo, però aumenta maggiormente ed il risultato è un incremento regionale del grado di ossigenazione del sangue e una riduzione relativa della concentrazione di deossiemoglobina e, date le proprietà paramagnetiche di quest'ultima, si ha un aumento del segnale T2 e T2* del sangue.

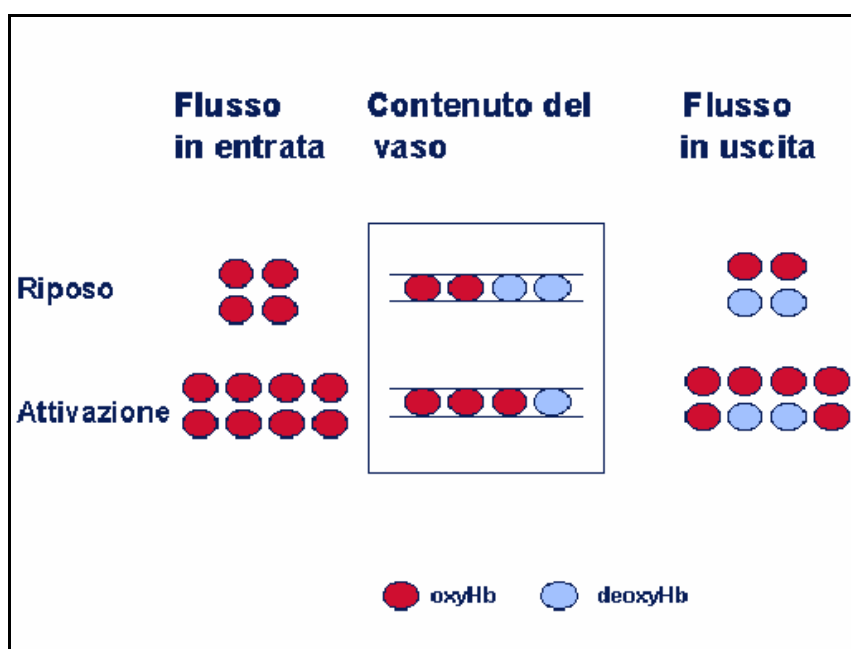


Fig. 11: Effetto BOLD: durante periodo di attivazione il contenuto relativo di deoxyHb nell'area attivata diminuisce.

Dunque all' interno di un campo magnetico il sangue ricco di deossiemoglobina si comporta come un vero e proprio mezzo di contrasto paramagnetico, le misure dell'effetto BOLD altro non sono che misure indirette dell'aumento del flusso cerebrale.

Il segnale BOLD ha una latenza, infatti dopo la stimolazione di un'area servono circa 6 secondi per avere il picco di segnale.

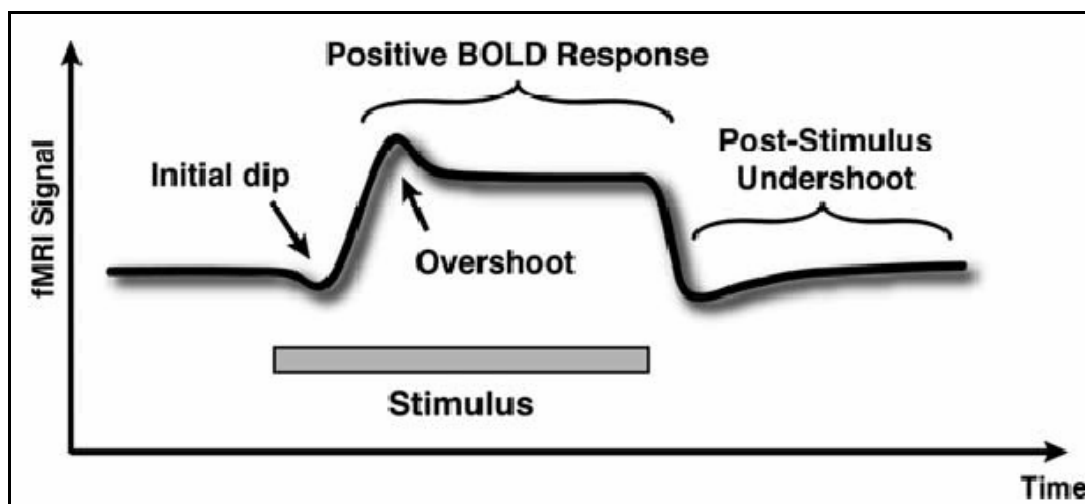


Fig. 12: Dal grafico si vede come il picco (overshoot) del segnale BOLD si verifichi dopo una certa latenza dallo stimolo, si mantiene costante durante la stimolazione e decade immediatamente alla cessazione. (da Goebel, 2007)^[9]

E' stato visto che più è alto il campo magnetico statico più è alto il segnale BOLD generato dalla microvascolarizzazione cerebrale (Duong TQ et al, 2003)^[10], maggiore è la risoluzione spaziale del segnale; inoltre i gradienti di campo devono essere tali da permettere l'utilizzo di sequenze ultraveloci come quella eco-planare single-shot (intensità >20 mT/m e slew-rate >70 T/m/s) o le sequenze FLASH multi-shot (intensità >10mT/m e slew-rate >30T/m/s 1msec to get 10 mT), adatte rispettivamente ad acquisizioni multi-slice o single-slice. L'omogeneità del campo magnetico deve essere ottima proprio per la sensibilità intrinseca di tali sequenze.

Pertanto i macchinari RM a campo magnetico Ultra Alto (7T, 9.4T e 11.7T) sono da considerarsi lo stato dell'arte per lo studio funzionale dell'encefalo.

Per formare una immagine funzionale i Raw Data ottenuti dal segnale BOLD devono dapprima essere corretti con speciali algoritmi, 3D Motion Correction, (Thacker et al., 1999)^[11] in grado di correggere gli artefatti da movimento, successivamente l'immagine funzionale è sovrapposta tramite software ad una immagine anatomica ad alta risoluzione, relativa al volume di interesse, così da ottenere una visualizzazione realistica dell'area cerebrale attivata.

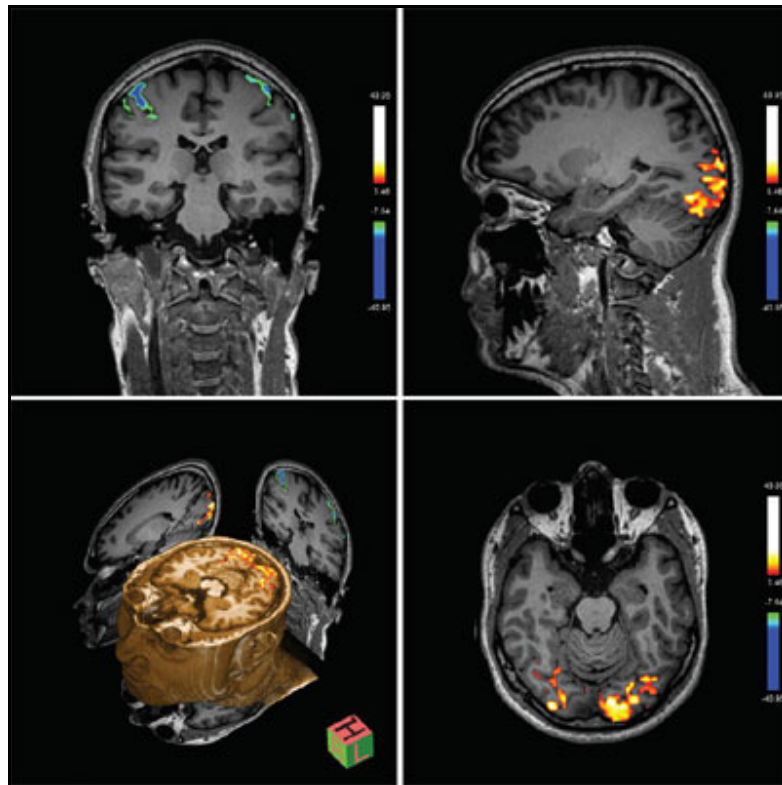


Fig. 13: Immagini di f-MRI ottenute con scanner a 7T.
(Nature, 2009 <http://www.nature.com/nature/journal/v458/n7240/full/458925a.html>)

- **L'Alto Campo (HF) e il Campo Ultra Alto (UHF)**

Ad oggi vi è una crescente evidenza riguardo al fatto che l'utilizzo di scanner RM ad Alto Campo (HF-MR, 3.0T, 4.0T) e scanner RM a campo Ultra Alto (UHF-MR, 7.0T, 9.4T) può migliorare considerevolmente il potere diagnostico dell'esame RM. L'aumento considerevole del campo magnetico statico B_0 comporta come prima conseguenza un notevole aumento del rapporto segnale rumore (SNR o Signal to Noise Ratio). Un alto SNR consente una migliore risoluzione spaziale delle immagini senza richiedere tempi di acquisizione maggiori. La risoluzione spaziale dipende inversamente dalla grandezza dei voxel, tuttavia a voxel piccoli corrisponde un segnale di intensità bassa e con rumore relativo alto; un SNR elevato, come quello che si ha in UHF-MRI, consente di ottenere segnali adeguati, con rumore relativo trascurabile, anche da grandi matrici costituite da voxel di pochi mm.

Questo è molto importante nel Neuroimaging per lo studio di aree molto piccole, infatti è possibile eccitare sezioni di tessuto talmente sottili da ottenere una risoluzione spaziale inferiore al mm, ad esempio l'UHF-MRI consente la produzione di immagini ad alta definizione di regioni del SNC estremamente piccole come i nuclei della base, l'ipofisi, l'ippocampo, che sono difficili da visualizzare con campi di intensità inferiore.

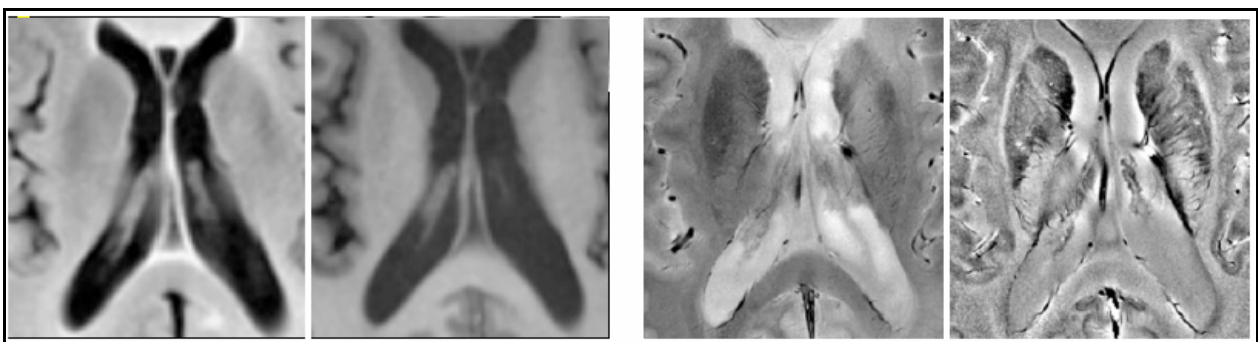


Fig.14: a) immagini ottenute con scanner HF a 3T rispettivamente con sequenze FLAIR e T1W
b) immagini ottenute con scanner UHF a 7T con sequenze GRE Magnitudo e GRE Phase
(http://www.emedea.it/ufficio_stampa/news/Il_Progetto_7Testla_la_Fondazione_Imago7.pdf)

Altro importante aspetto riguardante la Spettroscopia RM a campo Ultra Alto è la possibilità di ottenere una elevata risoluzione spettrale, cioè la possibilità di separare tra di loro metaboliti vicini nello spettro RM, grazie alla minore dispersione spettrale dei singoli picchi (i picchi appaiono più stretti e separabili l'uno dall'altro). Da ciò deriva la possibilità di distinguere molte specie molecolari diverse; ciò è molto utile anche in studi di imaging spettroscopico (MRSI).

Con l'Alto Campo è possibile ottenere immagini spettroscopiche di molti nuclei diversi oltre l'idrogeno (^{31}P MRSI, ^{23}Na MRSI), ed è inoltre possibile evidenziare neurotrasmettitori (GABA, N-Acetil-Aspartato, Colina), molecole coinvolte nel metabolismo energetico (Creatina, Fosfocreatina, Glucosio) e molecole coinvolte nella osmoregolazione (Taurina, Inositolo) e molecole antiossidanti (Glutazione, Vitamina C).

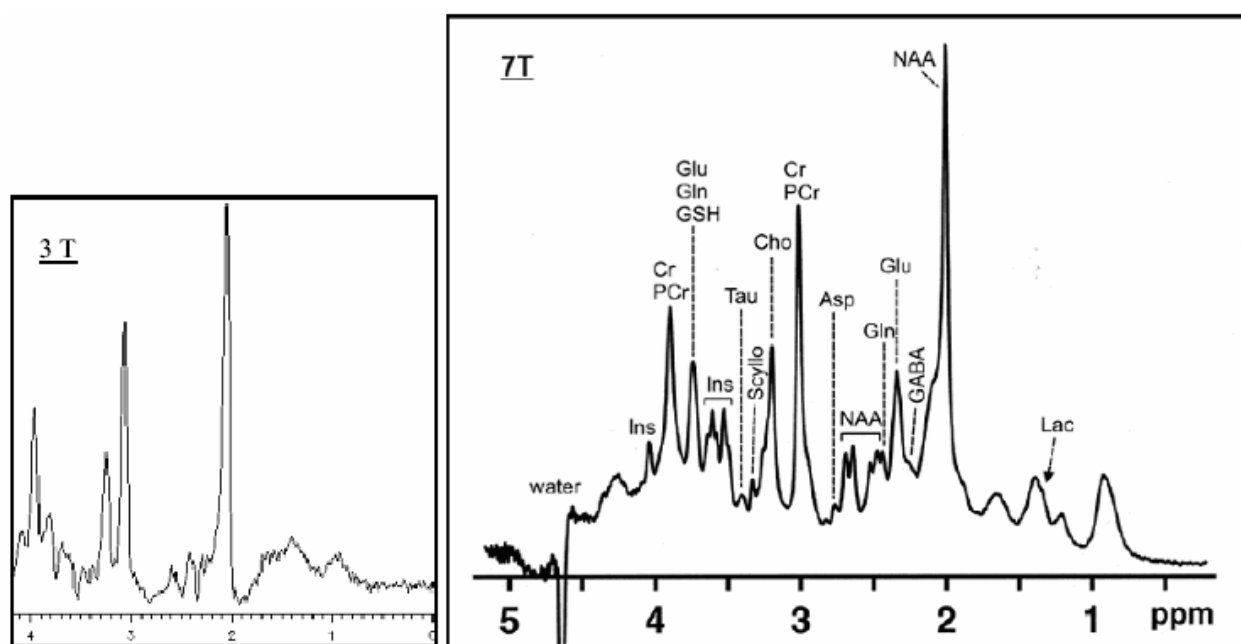


Fig. 15: a) *MRS spettroscopia in vivo a 3T* b) *MRS spettroscopia in vivo a 7T*.
(http://www.emedea.it/ufficio_stampa/news/Il_Progetto_7Testla_la_Fondazione_Imago7.pdf)

L'impiego di un campo magnetico Ultra Alto consente il potenziamento delle informazioni funzionali. Il segnale f-MR cresce con una funzione che tende al quadratico. Un aumento dell'intensità di campo da 1.5T a 7T corrisponde ad un segnale f-MR 20 volte maggiore. Ciò consente di ottenere immagini funzionali con una definizione molto più alta: ad esempio, nel SNC si può arrivare a distinguere le singole circonvoluzioni anziché le singole aree; solo un B_0 elevato può rendere possibile tutto questo. (Di Salle, *I Congresso Nazionale di Neuroradiologia Funzionale*, Milano 2011).

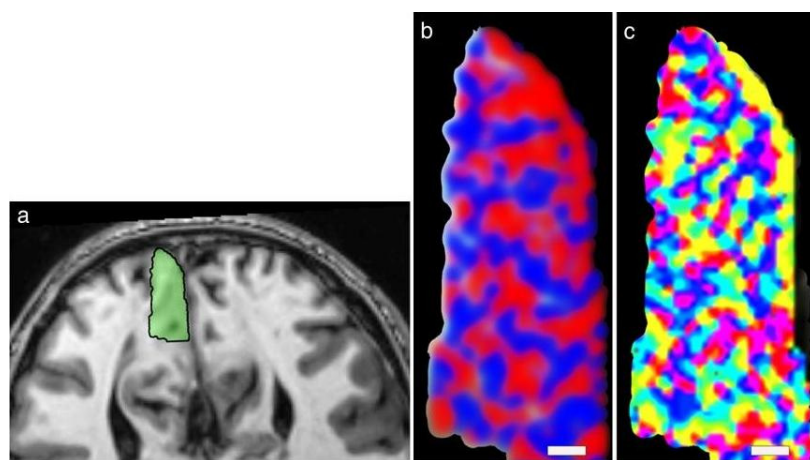


Fig. 16: *f-MRI della corteccia visiva primaria. (a) selezione di una regione di interesse o ROI parallela alla scissura calcarina b) e c) sono mappe funzionali costruite su ingrandimenti della ROI selezionata che rappresentano le colonne di dominanza oculare (ODC). b) I due colori, rosso e blu, rappresentano rispettivamente la stimolazione dell' occhio destro e sinistro c) la distribuzione del colore rappresenta il cambio di orientazione dello stimolo.* (Yacoub E. et al., 2008)^[12].

Altro aspetto importante dovuto all'utilizzo di scanner RM a campo Ultra Alto è il potenziamento dell'efficacia dei mezzi di contrasto (mdc). Tale efficacia è proporzionale alla intensità di campo magnetico, soprattutto per i mezzi di contrasto particulati superparamagnetici. Ciò consente da una parte la riduzione della dose somministrata con evidenti benefici in termini di risparmio dei costi di gestione, dall'altro lato si apre la nuova prospettiva del Molecular Imaging.

Questa nuova metodica si basa sull'utilizzo di mezzi di contrasto in grado di marcare selettivamente molecole biologiche come citochine, recettori per fattori di crescita, e cellule staminali (Fig.17) in questo modo è possibile ottenere indicazioni riguardanti la presenza e la distribuzione spaziale nei tessuti di tali molecole.

(<http://www.sirm.org/it/hot-topic/104-risonanza-magnetica-ad-elevato-campo-magnetico>)

Risvolti importanti per questa metodica innovativa sono in ambito oncologico, ciò consente lo studio dei tumori da un punto di vista mai esplorato prima.

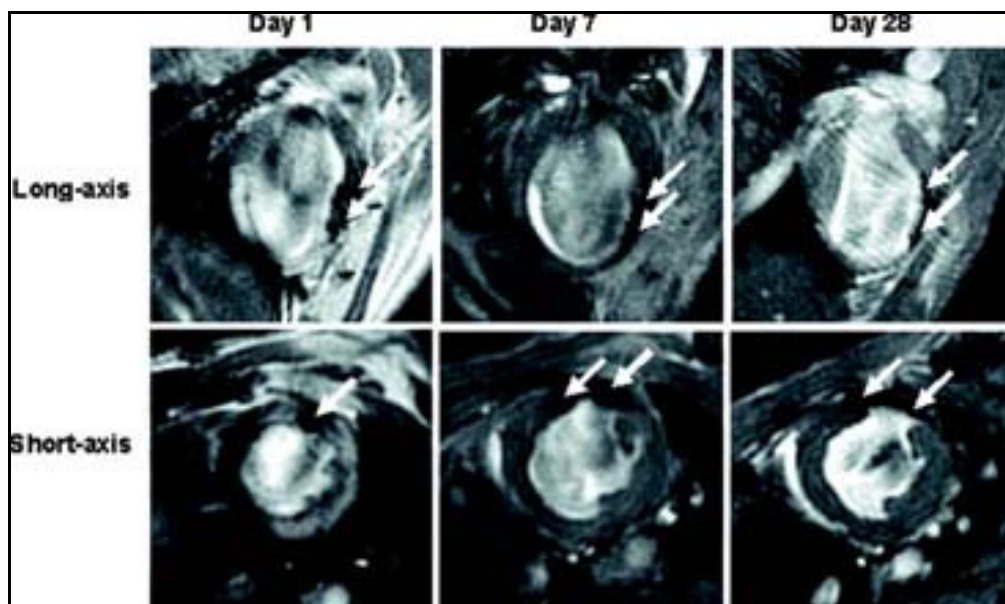


Fig. 17: Immagini RMN in vivo di un cuore murino infartuato (dopo 1, 7 e 28 giorni) in cui sono state inoculate cellule staminali embrionali marcate con microsfere superparamagnetiche. Le regioni ricche di ferro contenenti le microsfere sono visualizzate come aree scure (frecche bianche) e rappresentano le cellule staminali embrionali che si muovono attorno alla lesione.
(Ebert SN et al., 2007)^[13]

UHF-MRI vuol dire anche aumento del tempo di rilassamento T1 e riduzione del T2. L'aumento del T1 tissutale e della risoluzione spaziale consente un miglioramento della tecnica di Imaging di AngioRM, si ottiene un miglioramento dell'effetto angiografico, soprattutto a livello dei vasi arteriosi distali.

La risoluzione e la qualità delle immagini ottenute è paragonabile a quella delle immagini ottenute con il cateterismo arterioso; pertanto è possibile ottenere una elevata sensibilità diagnostica con un esame non invasivo.

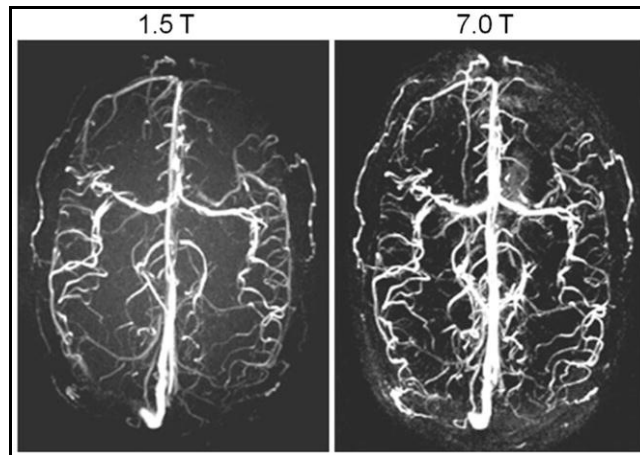


Fig.18: Immagini di angiogrammi RM a) con scanner 1.5T b) con scanner 7T di un soggetto sano ottenute con Axial 3D phase-contrast. L'alto SNR a 7T consente una immagine nettamente migliore. (Niendorf T., Schulz-Menger J. et al, 2010)^[14]

Sempre in ambito AngioRM il campo Ultra Alto consente di ottenere immagini dinamiche del cuore, in modalità 2-D CINE FGRE (Niendorf T., Schulz-Menger J. et al, 2010)^[14], e studi funzionali sul miocardio e morfologici sulle coronarie e sulle placche aterosclerotiche.

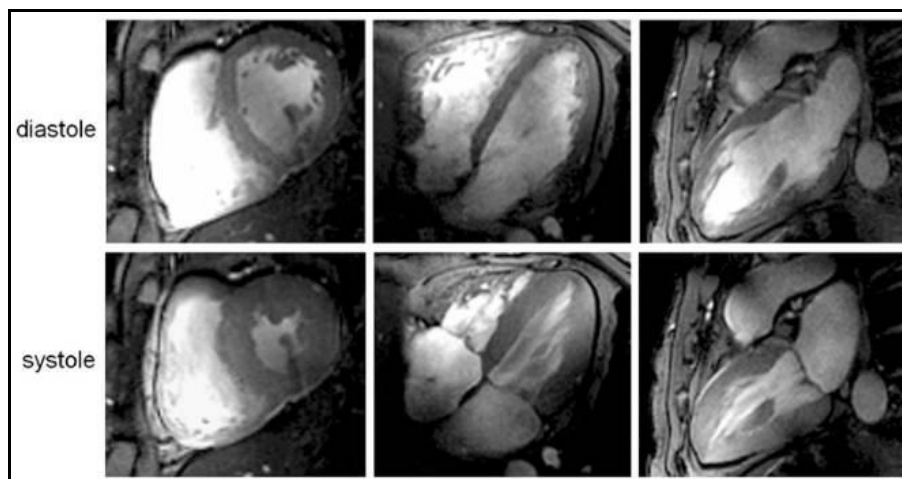


Fig 19: Sequenza di immagini RMN a 7T con 2D FLASH CINE acquisite in diastole (in alto) e in sistole (in basso) utilizzando una bobina RF a 4 canali in trasmissione e in ricezione. A sinistra vista di metà cavità cardiaca sull'asse corto, al centro visualizzazione a 4 camere, a destra visualizzazione a 2 camere. (Niendorf T., Schulz-Menger J. et al, 2010).^[14]

CAPITOLO II

Materiali e Metodi

Il lavoro di questa tesi è basato sulla ricerca, l'analisi e la valutazione statistica e razionale della letteratura scientifica inerente l'uso, le applicazioni e le problematiche della RM a 7 Tesla.

Come strumento di ricerca per reperire i dati ho utilizzato Pubmed. (US National Library of Medicine, National Institutes of Health, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Nella ricerca bibliografica ho considerato sia gli studi applicativi condotti su pazienti (tot. 182) che su animali (tot. 43), sia gli studi di carattere tecnico e ingegneristico inerenti da una parte l'ottimizzazione delle sequenze e dall'altra lo sviluppo e la messa a punto delle bobine RF (Coils & Sequences tot. 34)

Il materiale trovato, 225 studi dal 1995 al Maggio 2011, è stato suddiviso per autore, centro di ricerca, anno (vedi tavole in appendice) e in categorie tenendo conto dell'area tematica e applicativa degli studi pubblicati. Come rappresentato dalla tabella seguente.

Categorie	Descrizione	N°
Neuroimaging MR	Studi anatomici e di patologia del Sistema Nervoso Centrale	52
f-MRI	Studi di Risonanza Magnetica Funzionale	40
Coils & Sequences	Studi relativi allo sviluppo e l'ottimizzazione di bobine RF e sequenze di eccitazione	34
MRSI-MRS	Studi di Spettroscopia RM e di Imaging	29
MRI ossa\art.\muscoli	Studi anatomici e di spettroscopia dell'apparato muscolo-scheletrico	19
Molecular Imaging	Studi RM di Imaging cellulare e molecolare	18
Angio-MRI	Studi anatomici e di patologia di vasi periferici, cerebrali e del cuore	16
Sicurezza	Studi relativi alla sicurezza degli scanner MRI 7T	9
Body MRI	Studi RM di scansioni Total Body	8
Totale		225
Animali	Studi condotti su animali da esperimento	43

Tabella I

CAPITOLO III

Risultati

- **Analisi dei dati della letteratura**

La ricerca condotta su Pubmed ha portato al ritrovamento di 225 studi relativi alla RMN a 7T dal Gennaio 1995 al Maggio 2011.

Il materiale sottoposto ad analisi statistica è stato inserito in tabelle e classificato per anno, area geografica, area tematica e applicativa.

Inoltre sono stati suddivisi gli studi condotti su pazienti (tot. 182) da quelli condotti su animali da esperimento (tot. 43).

Distribuzione per anno

In base alla data di pubblicazione degli studi è stato possibile ottenere una interessante statistica relativa alla distribuzione per anno dei lavori inerenti l'RM a 7T.

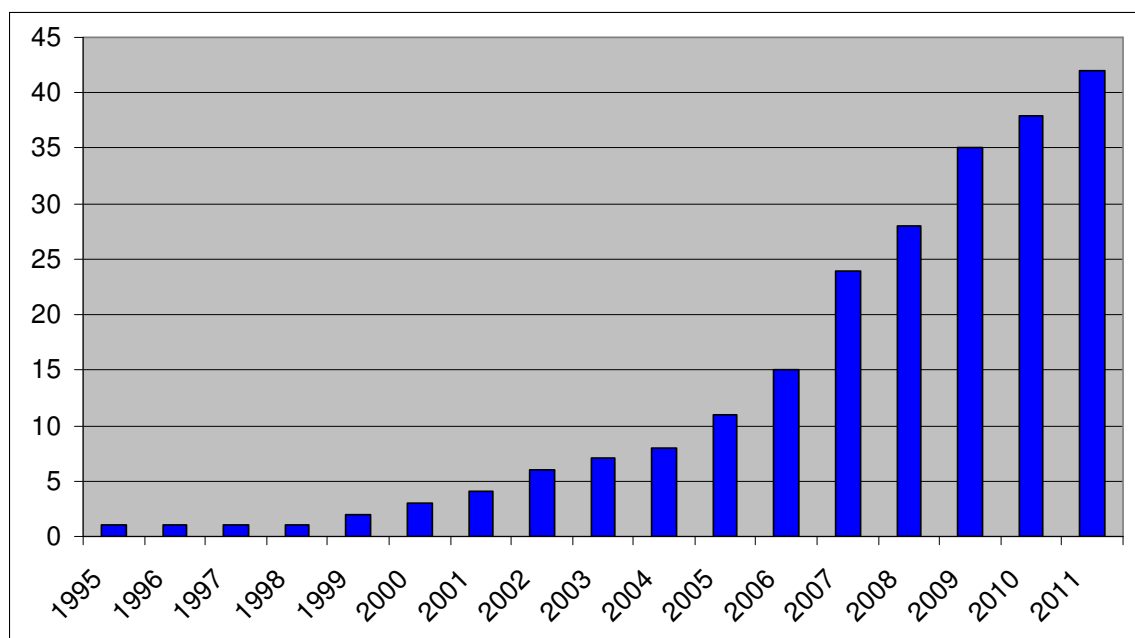


Tabella II Distribuzione per anno degli studi di letteratura sul 7T, dal 1995 al Maggio 2011

Come si può vedere dalla tabella II, tale distribuzione mostra il trend di crescita esponenziale del numero degli studi pubblicati sulla Risonanza Magnetica a 7T.

Si passa da appena 9 studi pubblicati in 5 anni, dal 1995 al 2000, ad un lieve incremento dal 2001 (tot. 4) al 2006 (tot.14) per poi ad arrivare all'impennata iniziata nel 2007 (tot. 24), con 39 studi nel 2010 e fino a 43 studi pubblicati nel periodo Gennaio-Maggio del 2011.

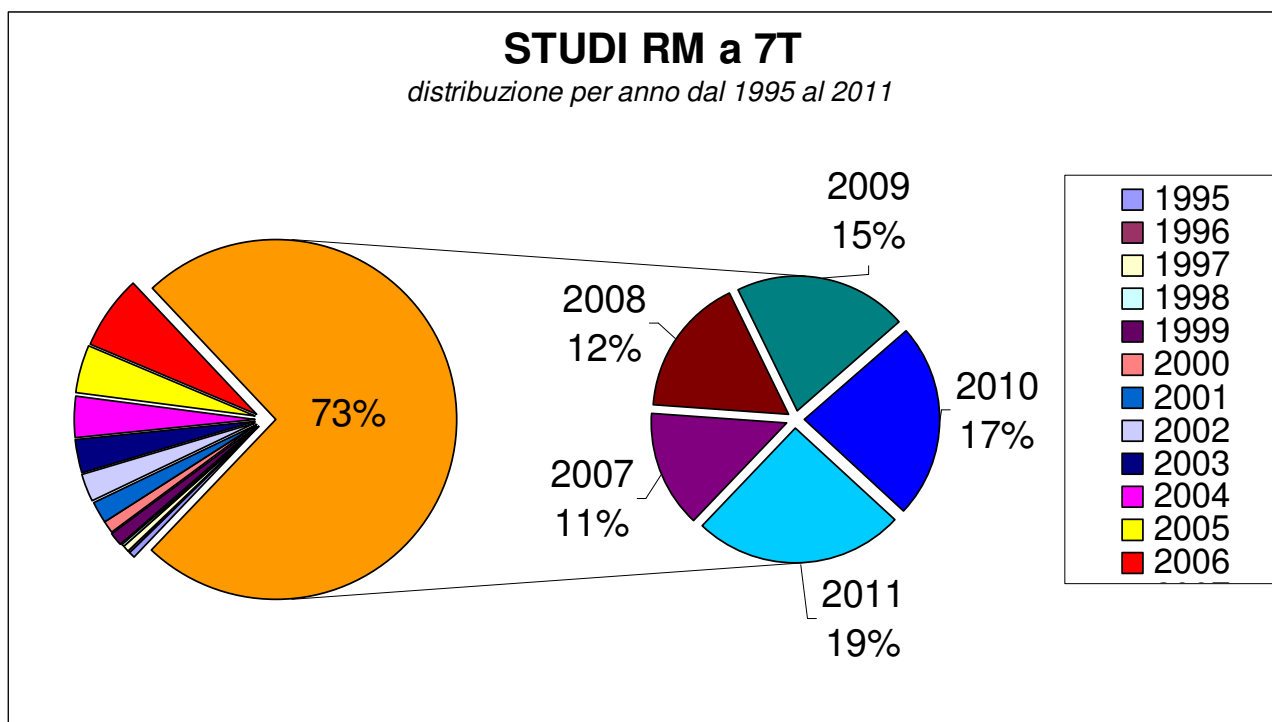


Tabella III *Incremento degli studi sul 7T a partire dal 2007.*

Come si vede dalla tabella III, tra i 225 lavori scientifici pubblicati dal Gennaio 1995 al Maggio 2011, il 73% si colloca a partire dal 2007; inoltre ancora più significativo è il fatto che i lavori trovati nel solo 2011 (da Gennaio a Maggio) rappresentano la fetta più consistente, ben il 19% del totale.

Ciò riflette perfettamente da una parte l'entità degli sforzi di ricerca dei gruppi di studio sullo sviluppo dell'imaging RM a campo ultra alto, dall'altra tale tendenza è anche indice delle speranze che la comunità medico-scientifica depone nelle prospettive e nelle potenzialità applicative dello scanner RM a 7T.

Distribuzione Geografica

Nel mondo ad oggi esistono più di 30 macchinari RM a 7T, già installati e in via di installazione, più della metà di essi si trovano in Europa.



Fig.20 Scanner RM a 7T nel mondo.

Nella corsa verso l'imaging con campo magnetico Ultra Alto (UHF MRI) l'Europa detiene il primato del più alto numero di scanner 7T (circa 20 dispositivi RM tra quelli già installati e in installazione) e non solo; infatti in Europa ha sede la maggioranza dei produttori leader di scanner RM (Siemens, Philips, Magnex e Bruker), delle industrie produttrici di bobine RF, bobine gradiente, mezzi di contrasto (Bracco, Bayer, Guerbet) e accessori per dispositivi RM.

Tuttavia il maggior numero di studi pubblicati in merito alla RM a 7T, presi in esame in questa ricerca, sono stati condotti da laboratori e università degli U.S.A. (Tabella IV)

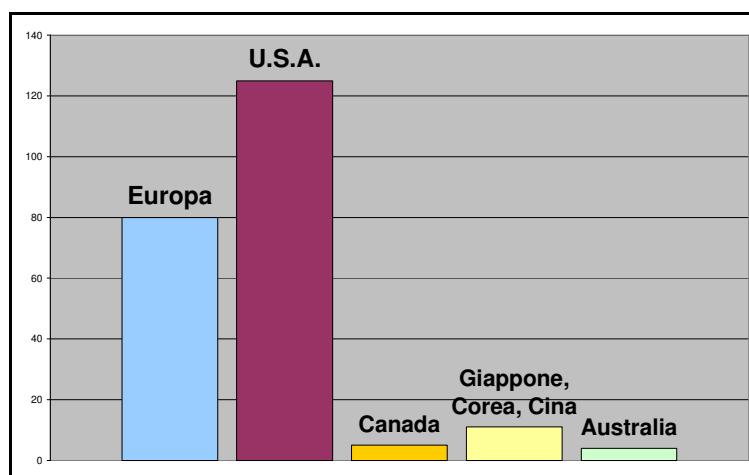


Tabella IV Distribuzione per area geografica degli studi RM a 7T dal 1995 al 2011.

La tabella IV illustra che più della metà del materiale trovato, circa il 58%, proviene da Stati Uniti e Canada, poco più del 35% da centri di ricerca europei e circa il 5% del materiale proviene dal blocco asiatico Cina, Giappone e Corea e dall’Australia.

Una spiegazione a questa significativa e sostanziale differenza dipende dal fatto che la regolamentazione Statunitense risulta essere molto più permissiva, rapida e flessibile rispetto a quella Europea in ambito di ricerca e sperimentazione dei dispositivi RM a campo Ultra Alto.

Basti pensare che la USFDA (United States Food and Drug Administration) già dal 2003 estese i limiti di esposizione su pazienti per campi magnetici fino a 8T per gli adulti; in Europa la Commissione Europea con la normativa 2004/40/CE (limiti di sicurezza relativi l’esposizione dei lavoratori ai campi elettromagnetici) di fatto rallentò fino al 2009 la corsa delle verso lo sviluppo della ricerca in ambito di RM a campo Ultra Alto.

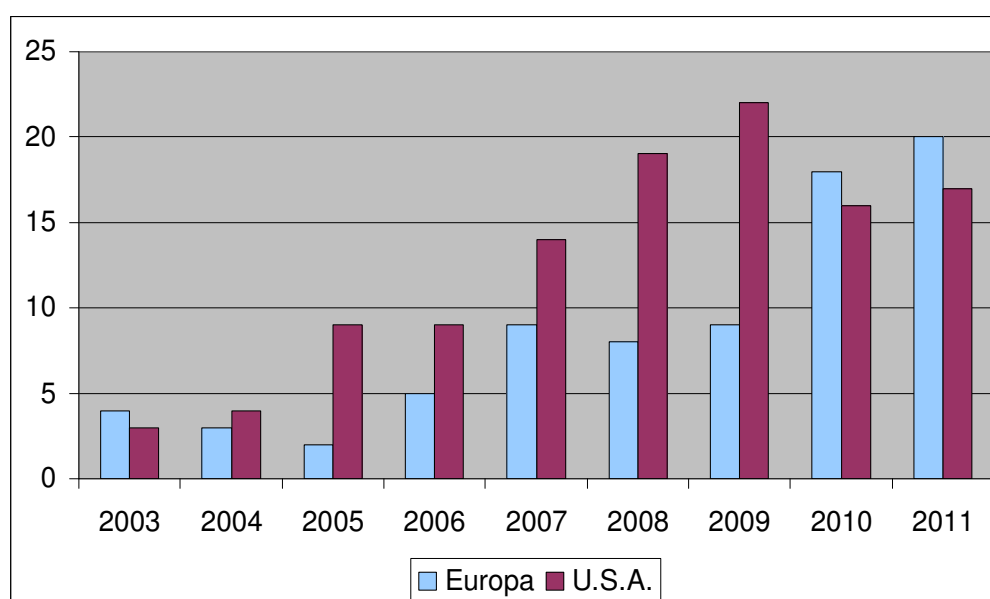


Tabella V Confronto della distribuzione degli studi sul 7T tra USA e Europa dal 2003 al 2011.

La tabella V riflette perfettamente come un atteggiamento poco lungimirante delle autorità governative possa frenare il progresso scientifico. Dal grafico è possibile osservare che a partire dal 2003 gli studi americani hanno avuto un trend di crescita costante e quasi esponenziale, mentre la Ricerca Europea dopo la normativa 2004/40/CE ha subito una rapida inversione di tendenza nel numero di studi pubblicati, restando sempre un passo indietro rispetto alla Ricerca Statunitense fino al 2009. Nel 2009 il Parlamento Europeo ha escluso l’uso degli scanner RM dalla normativa 2004/40/CE, consentendo il

rapido progresso della tecnologia e l'incremento degli studi relativi all'uso dei macchinari RM ad Alto Campo, restituendo la leadership all'Europa.

Distribuzione per area applicativa

Gli studi trovati sono stati inseriti in una tabella e suddivisi in categorie in relazione alla area tematica di studio (Neuroimaging MR, f-MRI, Body MRI, MRSI, Angio-MRI, MR ossa\articolazioni\muscoli, Coils & Sequences, Sicurezza, Molecular Imaging e studi su animali).

Categorie	N° Studi RM 7T
Neuroimaging MR	52
f-MRI	40
MRSI-MRS	29
Angio-MRI	16
Body MRI	8
MRI ossa/articolazioni/muscoli	19
Coils & Sequences	34
Sicurezza	9
Molecular Imaging	18
Totale	225
Studi su animali	43

Tabella VI

Dai dati ottenuti è possibile notare come l'applicazione prevalente dello scanner RM a 7T sia prettamente in ambito di Neuroimaging (tot. 52), a seguire studi Risonanza Funzionale (tot 40) e Spettroscopia RM (tot 29), consistente anche il numero di lavori relativi allo sviluppo delle sequenze di eccitazione e delle tecnologie delle bobine RF (tot 34).

La netta prevalenza di studi di Neuroimaging riflette perfettamente il fatto che, per i ricercatori, la conquista dell'alto campo è la prima vera prospettiva verso una nuova dimensione di imaging ad altissima definizione delle strutture cerebrali, soprattutto quelle profonde (ipotalamo, ippocampo, nuclei della base) poco visualizzabili a campi magnetici inferiori.

Degna di nota è anche la letteratura trovata in ambito f-MRI, MRSI-MRS e di studi riguardanti la messa a punto di bobine RF e delle pulse sequences (Coils & Sequences), anche in questo caso emergono le aspettative dei ricercatori verso quei territori in cui la gestione del campo Ultra Alto consente un vero salto di qualità aprendo la via verso interessanti orizzonti di ricerca in ambito clinico neurologico, neurofisiologico e delle Neuroscienze.

L'Angio-MRI merita di essere menzionata anche se gli studi non sono molto rappresentati (tot. 16), gli studi in merito sono molto recenti e molto promettenti; la tecnica Angiografica con Risonanza Magnetica a 7T consentirà, in modalità completamente non invasiva, uno studio dettagliato della microvascolarizzazione cerebrale con risoluzione paragonabile al cateterismo arterioso.

Interessanti i dati provenienti dalla nuova area di studio dell'Imaging Molecolare (tot. 18), metodica in via di sperimentazione che trova nel campo Ultra Alto la sua naturale collocazione.

È reperibile poca letteratura riguardante la Body MRI, in questo caso il minor numero di materiale trovato riflette l'esistenza di problematiche di gestione di sequenze, artefatti di movimento e SAR (Specific Absorbption Rate) ancora non del tutto risolte.

Poco materiale anche per quanto riguarda gli studi in merito alla sicurezza di impiego dello scanner RM a 7T, si hanno ancora dati preliminari da implementare sul campo attraverso l'utilizzo clinico del dispositivo su larga scala.

Gli studi trovati relativi all'Angiografia RM (Angio-MRI), alla Spettroscopia RM (MRSI-MRS) e gli studi riguardanti la messa a punto di bobine RF e sequenze di eccitazione (Coils & Sequences) sono ulteriormente stati suddivisi in sottocategorie: Brain Angio-MRI (tot. 10), Brain MRS (tot. 18) e Brain Coils & Sequences (tot. 17). (vedi tabella VII)

Categorie	N° Studi RM 7T
Neuroimaging MR	52
f-MRI	40
Brain MRS	18
Brain Angio-MRI	10
Brain Coils & Sequences	17
MRS-MRSI	11
Angio-MRI	6
Coils & Sequences	17
Body MRI	8
MRI ossa\articolazioni\muscoli	19
Sicurezza	9
Molecular Imaging	18
Totale	225

Tabella VII

Tale suddivisione è stata concepita per mettere ancora più in evidenza come, allo stato attuale, la Risonanza Magnetica a campo Ultra Alto sia espressamente rivolta verso lo studio dell'encefalo, sia dal punto di vista anatomico che funzionale.

Dai risultati ottenuti emerge che il 60% del materiale scientifico sottoposto ad analisi sia inerente o comunque ben riconducibile allo studio dell'encefalo (vedi Tabella VIII). Una grossa fetta di studi, come abbiamo già visto, riguarda il Neuroimaging (22%) e la Risonanza Magnetica Funzionale (18%) che rappresentano insieme il nucleo principale delle applicazioni RM a 7T. Ad ulteriore conferma di ciò vi è il fatto che la metà degli studi riguardanti lo sviluppo delle bobine RF e l'ottimizzazione delle Pulse Sequences sono rivolti all' imaging cerebrale (Brain Coils & Seq., 8%).

Anche la maggioranza dei lavori inerenti l'AngioRM (Brain Angio-MRI, 4%) e la Spettroscopia RM (Brain MRS, 8%) rientrano nell'insieme dell'imaging del cervello.

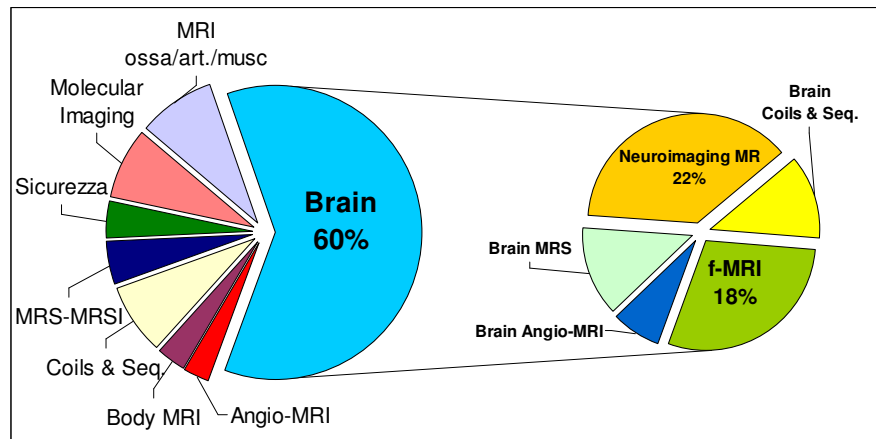


Tabella VIII Impiego della RM a 7T nello studio dell' encefalo.

Dall' analisi di queste evidenze statistiche la considerazione naturale che ne risulta è quella che vede lo scanner RM a 7T come lo strumento di diagnosi clinica del futuro per le patologie del cervello di natura vascolare, degenerativa e neoplastica, nonché un potentissimo strumento di ricerca necessario per il progresso della Neuropsichiatria e delle Neuroscienze.

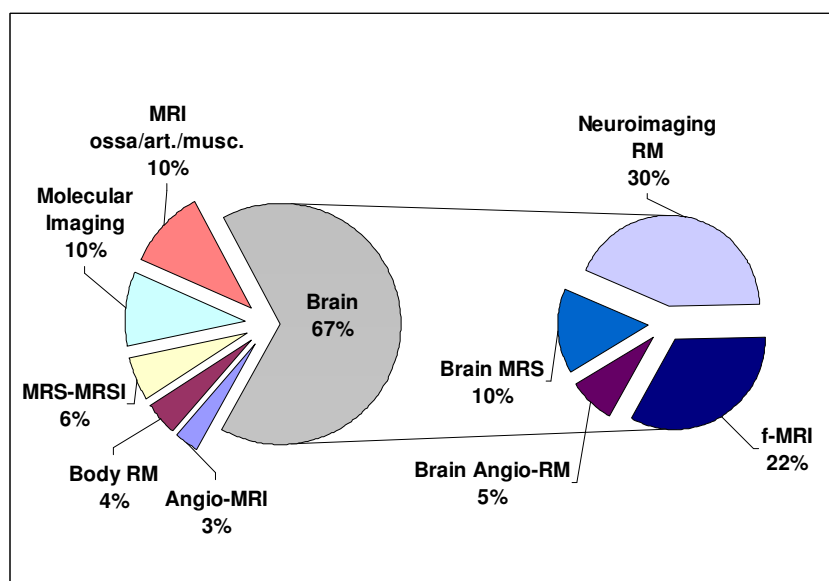


Tabella VIII bis distribuzione per applicazioni cliniche

• Applicazioni cliniche

a. Applicazioni in campo neuroanatomico

Sin dai primi studi l'imaging RM a campo ultra alto ha dimostrato una elevata potenzialità nella visualizzazione anatomica dell'encefalo, soprattutto nella rappresentazione delle strutture centrali e profonde (Robitaille, Kangarlu, Abduljalil, 1999)^[15], come ad esempio Nucleo Rosso, Commissura Anteriore, Fornice, Corpi Mammillari e Ghiandola Pineale.

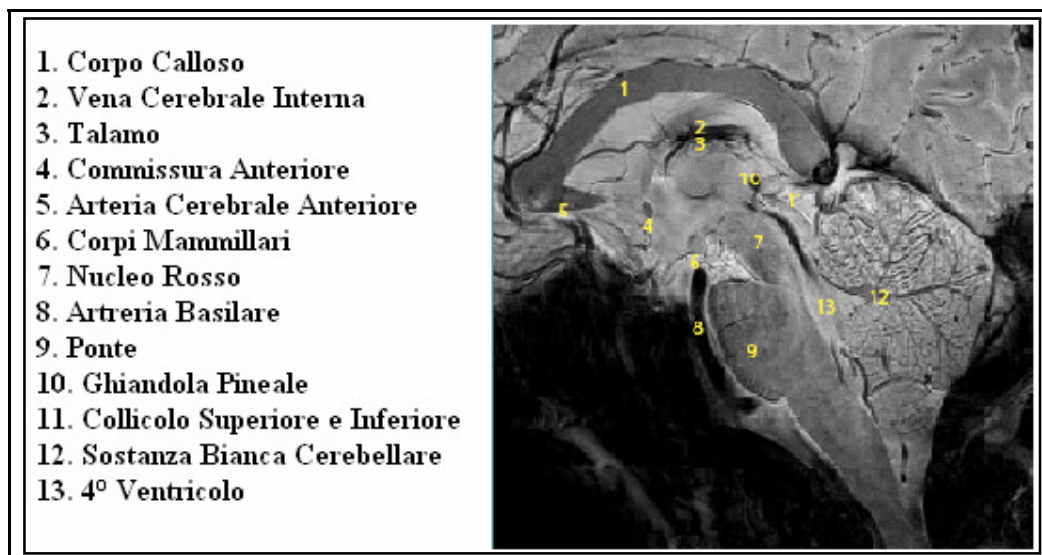


Fig.21 Strutture cerebrali profonde visualizzate ad altissima risoluzione con macchinario RM a 7T

(http://www.medical.siemens.com/siemens/en_INT/rg_marcom_FBAs/images/News/2010_05_MR7T/1_q5.jpg).

I primi studi pionieristici in ambito di Neuroimaging a 7T, attraverso l'uso di sequenze adiabatiche CP-SE (Carr Purcell Spin Echo), fornirono le basi per la correlazione tra basso T2 della Sostanza Grigia (GM) e alti livelli di ferritina e vascolarizzazione delle aree centrali profonde dell'encefalo. (Bartha et al, 2002)^[16]

In studi anatomici successivi l'uso di sequenze GRE (Gradient Recalled Echo) su scanner a 7T con bobine multicanale, ha permesso di ottenere immagini Magnitudo fortemente pesate in T2* ad altissima risoluzione (0,2 x 0,2 x 0,5 mm), facilitando così la detezione di microscopici effetti derivanti dalla suscettibilità magnetica. Inoltre tali immagini T2* presentavano non solo un alto contrasto tra materia bianca e grigia, ma anche una variazione di contrasto, fino al 30%, tra regioni diverse della stessa sostanza bianca; tali valori sono attribuibili alla presenza di grossi fasci di fibre (Li TQ et al, 2006)^[17].

Attraverso l'imaging a 7T è stato possibile visualizzare, ex vivo, le isole neuronali del secondo strato della Corteccia Entorinale, mai visualizzate prima a campi inferiori. In questo distretto si trovano neuroni stellati organizzati in gruppi che sono una sede affetta dalla deposizione dei cosiddetti aggregati neurofibrillari (tangles), uno dei markers patologici della Malattia di Alzheimer. Un monitoraggio dello stato di salute di queste cellule può essere una metodica indiretta per lo studio RM della progressione delle malattie neurodegenerative (Augustinack et al 2004).^[18]

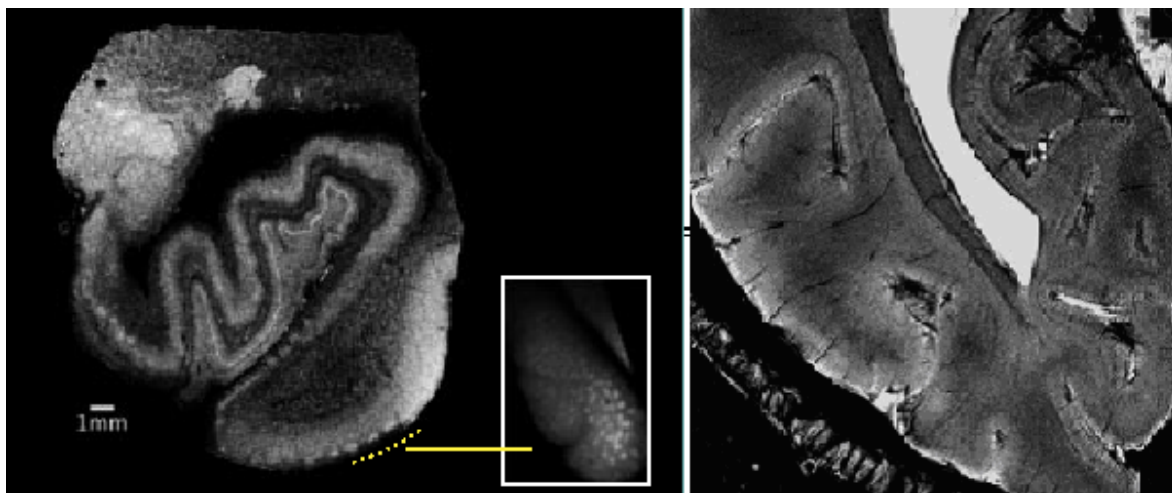


Fig.22 a) corteccia entorinale di cadavere, lo zoom visualizza le isole neuronali (punti bianchi).
b) Immagine T2* GRE ad altissima risoluzione, notare il netto contrasto tra sostanza bianca e grigia e il dettaglio dei vasi che penetrano nella corteccia (da Wiggins, Martinos Centre GH, Boston)

La Corteccia Entorinale è sede di importanti funzioni cognitive legate alla memoria e all'apprendimento, non ancora del tutto chiare; lo scanner RM 7T potrebbe essere in questo contesto un prezioso e determinante strumento di indagine in vivo.

Un passo importante verso la visualizzazione in vivo delle strutture del sistema limbico è stato fatto dai ricercatori della Vanderbilt University che sono riusciti ad ottenere incredibili immagini dell'Ippocampo in altissima risoluzione a 7T (Thomas et al 2008).^[19]

L'Ippocampo è una delle strutture filogeneticamente più antiche e risulta non solo correlato all'apprendimento e alla memoria, ma è anche coinvolto in malattie come l'epilessia ed è sede di processi patologici neurodegenerativi.

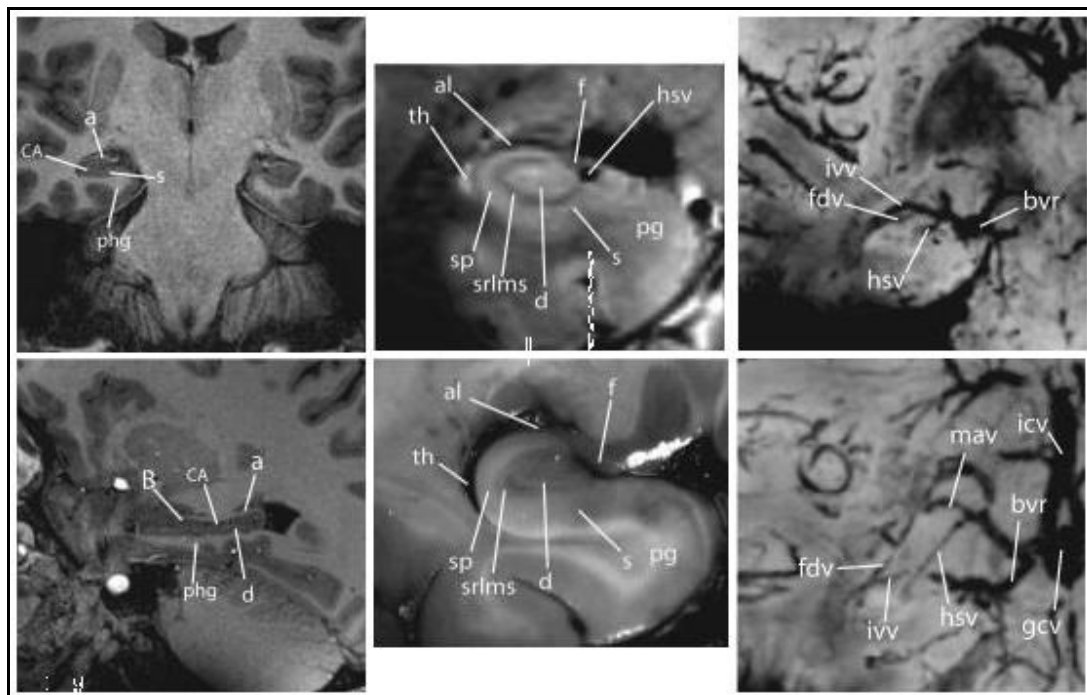


Fig.23 Visualizzazione dell'ippocampo ad alta risoluzione. A sinistra) immagini T1W 3D TFE, al centro) in alto immagini T2*W2DFFE, in basso preparato anatomico, a destra immagini SWI, notare la visualizzazione delle vene (Thomas et al 2008).^[19]

Lo studio è stato condotto su 6 soggetti sani, con sequenze T1 Turbo Field Echo (T1W 3D TFE tempo di acquisizione TA=08:58) per le strutture anatomiche macroscopiche, T2* Fast Field Echo (T2* W 2D FFE : TA=05:20) per la visualizzazione del corno di Ammone e degli strati profondi adiacenti e SWI (Susceptibility Weighted Imaging : TA=04:20) per visualizzare l'anatomia microvascolare. Le immagini SWI sono poi state post-processate con algoritmo minIP (mini Intensity Projection).

Con lo scanner 7T l'ippocampo risulta essere una struttura anatomica ben visualizzabile e se ne possono studiare anche le eventuali alterazioni associate a patologie neurologiche o psichiatriche: infatti recentemente è stata ipotizzata anche una correlazione tra lesioni ippocampali e tendenza a sviluppare episodi di Depressione Maggiore (MDD).

È stato osservato in 16 pazienti (di cui 9 con MDD ricorrente) e 16 controlli, che aumenti dei tempi di rilassamento $T2^*$ di subregioni ippocampali, verosimilmente riconducibili a lesioni, sono statisticamente correlate allo sviluppo di MDD. Inoltre è stata ritrovata una maggiore insorgenza di episodi ricorrenti di disturbo depressivo maggiore in pazienti con danni a livello del Subiculum e del corno di Ammone (Cho et al, 2010).^[20]

La padronanza delle tecniche di imaging in contrasto $T1$, $T2^*$ e SWI a 7T è la base su cui è possibile costruire mappe anatomiche probabilistiche sempre più dettagliate, fondamentali per la creazione di Atlanti del SNC, necessari nella pratica clinica per ottenere normalizzazioni delle strutture cerebrali attraverso sovrapposizioni mediate da software.

Recentemente anche le strutture profonde del cervelletto sono state identificate attraverso lo scanner RM 7T. Le immagini dei nuclei cerebellari sono state utilizzate per creare mappe probabilistiche normalizzate per regione di interesse (ROI), le quali avranno un ruolo importante sia nella pratica clinica per l'individuazione facilitata di tali strutture sia nello studio funzionale delle sub-regioni dei nuclei cerebellari profondi. (Diedrichsen et al 2011)^[21].

Le tecniche di mappatura ultrastrutturale hanno ricevuto un grande slancio in seguito al potenziamento dei macchinari RM (7T, 9.4T, 11.7T), delle bobine RF e delle sequenze di eccitazione. Oggi si è di fronte ad una svolta epocale nel campo dell'imaging della microanatomia cerebrale, ovvero il passaggio dalla modalità *post mortem* alla modalità *in vivo*.

Utilizzando le potenzialità del dispositivo RM 7T è possibile suddividere il cervello nelle aree di Brodmann *in vivo* (Geyer et al, 2011)^[22]. Grazie alla altissima risoluzione e alle altrettanto elevate capacità di contrasto, è possibile quantificare l'intensità di segnale $T1$ (mappe quantitative $T1$) proveniente dalle aree di interesse selezionate; tale intensità di segnale è relativa allo spessore delle fibre e alla loro densità, variabile di area in area.

Con la RM a 7T è facilmente possibile analizzare la citoarchitettura ed evidenziare con precisione i singoli fasci di fibre mieliniche all'interfaccia tra aree adiacenti, discriminandone così i confini. Inoltre grazie ad algoritmi elaborati via software (cluster algorithms) è possibile raggruppare le strutture aventi simile struttura laminare cosicché possano essere inserite in mappe tridimensionali che riproducono perfettamente le aree di Brodmann.

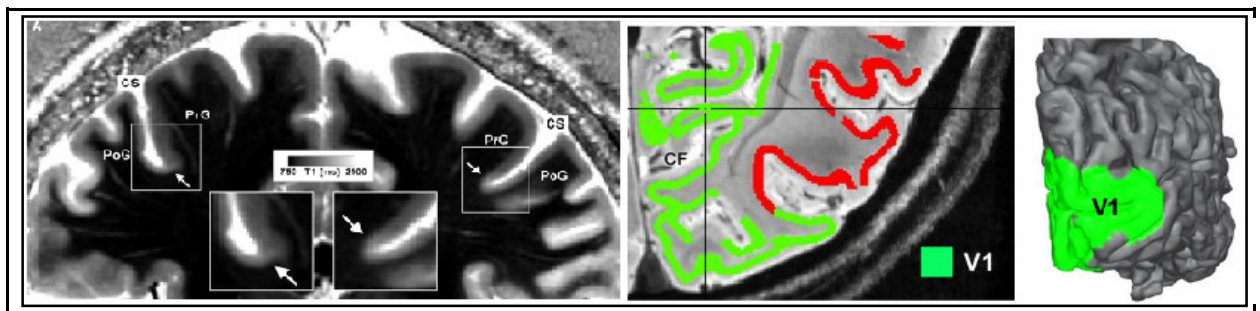


Fig.24 a) mappa quantitativa T1, voxel 0.6 mm^3 . Nel particolare la scissura centrale CS, il giro pre centrale PrG e post centrale PoG. b) Immagine ad risoluzione ultra alta, 0.4 mm^3 . Visibile, attorno la scissura calcarina CF, la stria di Gennari evidenziata in verde dopo applicazione dell'algoritmo di clustering. c) Rendering 3D con ricostruzione dell'area V1 di Brodmann. (Geyer et al, 2011)^[22].

Oltre gli studi prettamente anatomici le potenzialità delle macchine RM a Campi Ultra Alti sono ancora tutte da scoprire. Interessanti prospettive nell'abito della diagnosi e dello studio di patologie molto diffuse nella popolazione generale come Sclerosi Multipla (MS), Malattia di Alzheimer (AD), Morbo di Parkinson, tumori cerebrali e malattie vascolari del SNC.

Gli scanner RM clinici a 1.5T o 3T, normalmente presenti negli ospedali, hanno la capacità di visualizzare le lesioni della MS, ma la caratterizzazione di tali lesioni è riservato all'istopatologia. Grazie al SNR elevato e alle nuove bobine multicanale il dispositivo RM 7T può caratterizzare le placche tipiche della MS con risultati simili a quelli ottenuti istopatologicamente.

(Wiggins et al, 2005)^[23].

I dati ottenuti hanno dimostrato che in questo ambito il contrasto T2* in immagini Magnitudo è un valido strumento di visualizzazione delle lesioni corticali della sostanza bianca. (Novak et al, 2005)^[24]. Inoltre l'utilizzo dell'imaging a contrasto di fase, ottenuto attraverso post-processing filtering, consente non solo di visualizzare meglio le placche, ma anche di distinguere le lesioni attive dalle aree esenti da infiammazione attraverso la visualizzazione dei macrofagi (Hammond et al, 2008)^[25] contenenti depositi di ferro, altamente suscettibili a campi elevati.

Un altro interessante studio del 2009, condotto su 16 pazienti con MS (9 Relapsing Remitting, RRMS e 7 Secondary Progressive, SPMS) e 8 controlli sani, ha dimostrato la validità dello scanner a 7T nella quantificazione delle lesioni (199 nei soggetti malati, nessuna nei controlli sani) e nella loro tipizzazione (confermata istopatologicamente); inoltre è stata posta la correlazione tra numero, tipologia ed entità delle lesioni e status clinico dei pazienti oggetto di studio attraverso analisi di varianza (ANOVA). Dai risultati si è visto che le immagini pesate in T2* Magnitude con sequenze FLASH sono le più efficaci nella visualizzazione delle placche rispetto alle immagini post processate in contrasto di fase e le T1 TSE; inoltre non è stata trovata nessuna correlazione tra quantità di sostanza bianca nella lesione e gravità dei sintomi.(Mainero et al, 2009)^[26].

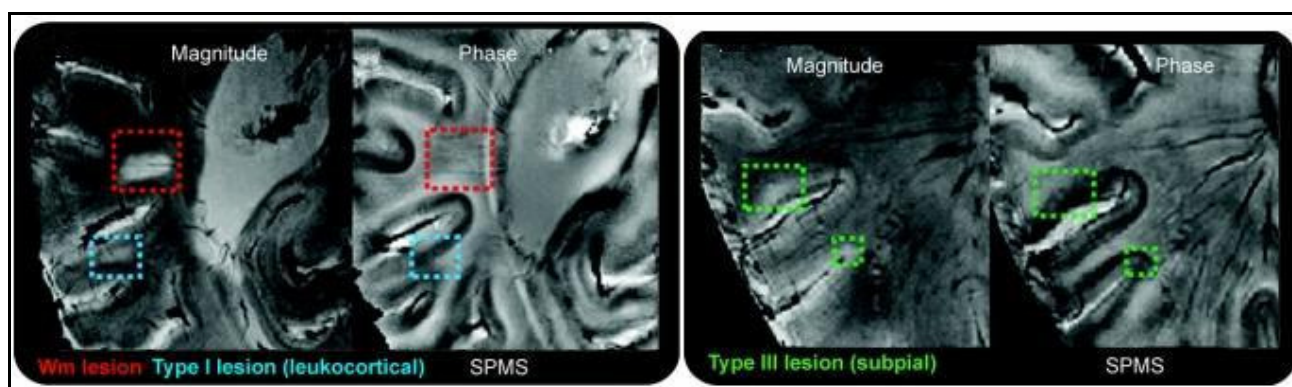


Fig.25 Tipizzazione delle lesioni della Sclerosi Multipla in pazienti SPMS con immagini T2* Magnitude e Phase. A sinistra visibili lesioni della WM (quadrati rossi) e lesioni tipoI leucocorticali (quadrati blu). A destra visibili lesioni subpiali tipoIII. Notare l'elevato contrasto (Mainero et al, 2009)^[26].

La tecnica di imaging in contrasto di fase mostra notevole valore nello studio delle malattie neurodegenerative, dei tumori cerebrali, dei vasi corticali profondi e delle emorragie cerebrali, ciò è dovuto all'alto CNR (Contrast to Noise Ratio).

Determinante per ottenere immagini di qualità è l'uso e lo sviluppo di appropriati software dotati di algoritmi in grado di valorizzare al massimo l'effetto di suscettibilità magnetica delle strutture rappresentate dalle immagini Phase.

Nello studio dei vasi cerebrali questo tipo di contrasto rende meglio le fattezze delle strutture anatomiche vascolari rispetto alle immagini Magnitudo, queste ultime tendono a sovrastimare la grandezza dei vasi e delle raccolte emorragiche.

Le immagini phase, in visualizzazione SWI, hanno un vantaggio nella distinzione netta tra sostanza grigia e bianca e nella visualizzazione delle strutture corticali profonde.

Il campo Ultra Alto consente l'uso ottimale delle sequenze SWI per studi microscopici, confermandosi come uno strumento diagnostico dal potere discriminante notevole sulle lesioni corticali della Malattia di Alzheimer, in vivo.

In merito a ciò si riporta uno studio Giapponese condotto su 10 pazienti con AD e 10 controlli anziani senza AD (età 67-85 anni) e 20 controlli giovani (22-35 anni).

I ricercatori della Università di Nigata sono riusciti a individuare lesioni simili alle Placche Senili in tutti i pazienti con AD in 2 controlli su 10 anziani, non affetti da AD. Le lesioni erano localizzate a livello della corteccia parietale associativa (Nakada et al, 2008).^[27]

b. Applicazioni in campo neurochirurgico

Lo scanner RM a 7T trova collocazione anche in ambito di Neurochirurgia per la pianificazione di interventi di Deep Brain Stimulation (DBS Surgery).

Questo tipo di interventi si basa sull'impianto di elettrodi a livello delle strutture cerebrali profonde in grado di normalizzare le frequenze di scarica anomale dei neuroni. La DBSS viene utilizzata in pazienti affetti da tremore essenziale, Distonia, Parkinson. Il successo di questa metodica dipende essenzialmente dalla accuratezza con cui tali elettrodi sono posizionati, inoltre tali interventi richiedono la partecipazione attiva del paziente durante l'operazione di impianto.

Attraverso il segnale RM derivato da uno scanner 7T sono ottenibili immagini SWI ad alta risoluzione e contrasto elevato dei nuclei cerebrali profondi; inoltre l'elaborazione tridimensionale post processing di questi dati consente la costruzione di mappe 3D specifiche per paziente con la rappresentazione dettagliata della architettura interna delle aree target per la DBS (Abosh et al, 2010).^[28]

DTI, Imaging con Tensore di Diffusione

Si tratta del vero *next step* in ambito di Imaging RM a Campo Ultra Alto.

Il metodo DTI è una tecnica innovativa che si basa sul Tensore, un modello vettoriale che rappresenta, in modo probabilistico, la direzione (o meglio il coefficiente di diffusione) delle molecole d'acqua contenute nelle fibre nervose, sottoposte all'azione di un campo magnetico.

Ad oggi il DTI viene utilizzato per il cosiddetto Fiber Tracking. Le potenzialità di questa tecnica sono ancora tutte da scoprire. Di indubbia rilevanza sarà il contributo di questa metodica in ambito Neurochirurgico per la pianificazioni di interventi delicati in aree eloquenti.

Con il Fiber Tracking è possibile costruire mappe tridimensionali relative all'andamento dei fasci di fibre attorno alla lesione, permettendo interventi maggiormente conservativi.

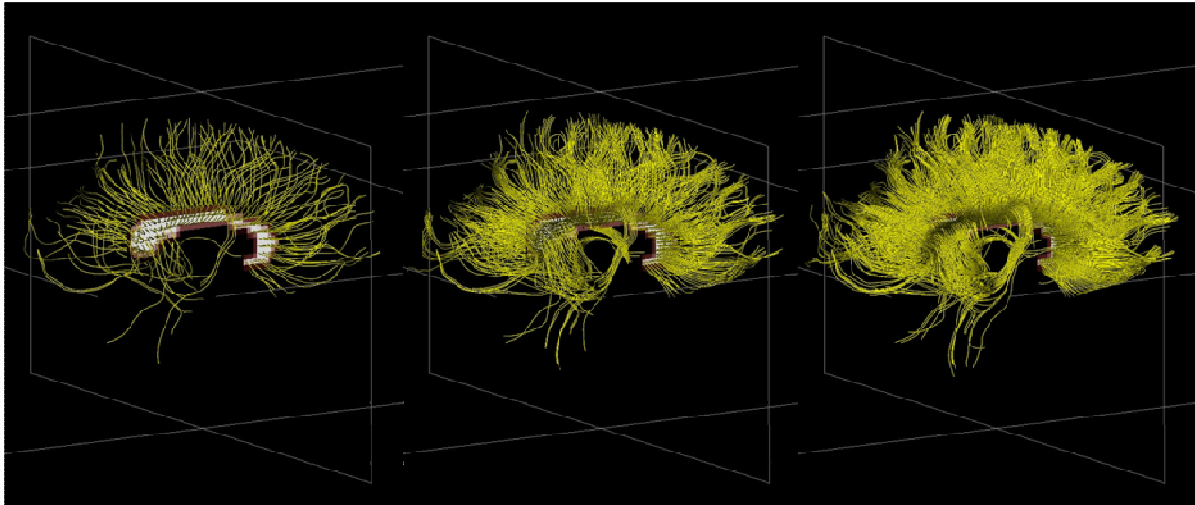


Fig.26 *Rendering tridimensionale fibertracking.* (<http://www.bioimagesuite.org/doc/node24.html>)

Inoltre, per motivi analoghi, un posto di rilievo del Fiber Tracking si avrà sicuramente in ambito di RT stereotassica, anche in questo caso la conoscenza dettagliata della architettura del bersaglio eviterà conseguenze irreversibili al paziente.

Altro campo di ricerca interessante che si apre con lo studio del Tensore è quello della comprensione dei meccanismi adattativi di plasticità neuronale che si hanno nei pazienti pediatrici, consentendo una maggiore comprensione dei network corticali implicati nel recupero post lesionale.

c. Risonanza Magnetica funzionale (fMRI)

La Risonanza Magnetica funzionale ha rivoluzionato il campo della ricerca sul cervello. Con questa tecnica è possibile mappare, in modo totalmente non invasivo, l'architettura spaziale della funzione cerebrale sotto stimolazione sensoriale.

Sviluppi recenti hanno permesso di aumentare sempre più la risoluzione spaziale e la sensibilità del segnale BOLD, permettendo quindi di dimostrare l'attivazione di aree più piccole o di parti di un'area di grandi dimensioni.

È un dato ormai acquisito che molte aree sensitive siano organizzate in domini funzionali: una grande area è suddivisibile in regioni più piccole, ciascuna delle quali elabora i segnali di un certo tipo (come accade nell'area uditiva, con gruppi di cellule specifici per frequenza) o provenienti da una determinata parte del campo (come accade nelle aree somatosensoriali, con cellule che elaborano gli stimoli di specifiche parti del corpo). Questa organizzazione è difficile da rilevare in fMRI perché richiede una risoluzione spaziale e di contrasto BOLD molto elevata. Recenti studi con scanner a 7T hanno dimostrato che è possibile visualizzare l'organizzazione colonnare della corteccia visiva V1 di Brodmann, evidenziando sia le colonne di dominanza oculare sia quelle specifiche per linee con un determinato orientamento (Yacoub E. et al., 2008)^[12].

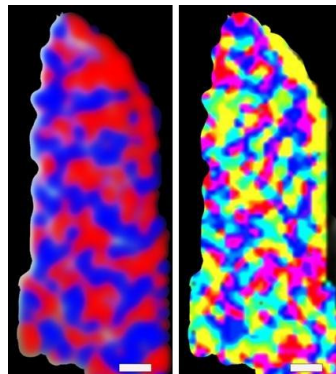


Fig. 27: *f-MRI della corteccia visiva primaria. ROI parallela alla scissura calcarina. Le due immagini sono mappe funzionali che rappresentano le colonne di dominanza oculare (ODC). I due colori, rosso e blu, rappresentano rispettivamente la stimolazione dell'occhio destro e sinistro, la distribuzione del colore rappresenta il cambio di orientazione dello stimolo.* (Yacoub E. et al., 2008)^[12].

Studi analoghi hanno portato alla suddivisione di altre aree sensitive creando anche mappe tonotopiche (Formisano et al 2003)^[29], retinotopiche (Hofmann et al 2009, Olman et al 2010)^[30-31], cocleotopiche (Striem-Amit et al 2011)^[32] e recentemente è stata mappata anche la corteccia somatosensoriale sfruttando il segnale BOLD a 7T è stata costruita una mappa topografica con risoluzione di 1mm delle 5 dita della mano destra, il tutto con acquisizione di 20 minuti (Sanchez et al 2010)^[33].

Gli studi di neuroscienze hanno beneficiato e beneficiano tuttora largamente dello sviluppo della tecnologia a campo Ultra Alto.

Conferme in questa direzione arrivano dal fatto che i ricercatori cominciano ad elaborare e mettere a punto dispositivi hardware e software e algoritmi necessari per la coregistrazione EEG\FMRI (Purdon et al 2008)^[34] nonché progettazione di appositi caschi con elettrodi dal design funzionale e molto più performanti dal punto di vista di ricezione del segnale e della interferenza con il macchinario RMN. (Brookes et al 2009)^[35]. Questi dispositivi sono stati usati per studiare il sistema uditivo, la fisiologia del sonno, l'attività cerebrale sotto anestesia e la fisiologia iperbarica.

d. Angio-RM e Cardio-RM

L'uso di alti campi magnetici rappresenta una svolta anche per quanto riguarda lo studio dettagliato dei vasi cerebrali e del cuore.

Le metodiche angio-RM beneficiano largamente delle potenzialità che solo un campo magnetico elevato può dare. Tuttavia un primo inconveniente in cui si incorre quando si esegue un esame Angio-RM ad alti campi è il tempo di elaborazione elevato dovuto al fatto che i dati grezzi ottenuti devono subire un ulteriore post processing per la codifica di fase prima di essere utilizzabili per la rappresentazione di immagini diagnostiche; inoltre le immagini in SWI sono spesso soggette a notevoli distorsioni e artefatti.

Una soluzione a queste problematiche è l'uso dell'imaging parallelo autocalibrato con sequenze GRAPPA (GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions) specifiche per scanner a 7T.

E' stato visto che sottocampionando (undersampling) la codifica di fase di un fattore due si dimezza anche il tempo di acquisizione senza compromettere la qualità dell'immagine SWI (Lupo et al 2006, Von Morze et al 2008) ^[36-37].

Dall'analisi dei dati ottenuti, riguardo le metodiche angio-RM TOF, è evidente un notevole aumento del SNR e soprattutto di CNR. Nello specifico questi progressi si devono al T1 allungato, alla spiccata sensibilità microvascolare e all'utilizzo di immagini pesate in suscettibilità magnetica (SWI) con sequenze di eccitazione ottimizzate per campi magnetici di 7T.

Studi comparativi recenti hanno dimostrato un aumento del $85 \pm 3\%$ del Contrast to Noise Ratio in angiogrammi RM dell'encefalo a 7T rispetto a 3T.

(Von Morze et al 2007, Nowinski et al, 2011). ^[38-39]

In un altro studio comparativo, è stata anche dimostrata la possibilità concreta di ottenere mappature vascolari tridimensionali artero-venose ad altissima risoluzione combinando in una sola acquisizione l'alto segnale arterioso in Tempo di Volo (Time Of Flight, TOF) e il segnale BOLD venoso (MR Venogram)

Dai risultati si è visto che le immagini ottenute a 7T (sia filtrate in fase che non filtrate) offrono un migliore dettaglio microvascolare e un minore background noise rispetto a quelle a 3T; ciò è dovuto al CNR doppio a campi ultra alti. Inoltre anche le immagini 7T non processate in contrasto di fase sono di qualità superiore rispetto a quelle a 3T post processate con filtro di fase (Ty Bae K et al 2010) ^[40].

Ciò apre la strada per nuove prospettive di ricerca e studio di patologie microvascolari diffuse nella popolazione generale come piccoli aneurismi, aterosclerosi, vasospasmi, vasculiti.

L'Angio-RM con uso di mezzi di contrasto Blood Pool superparamagnetici è una delle metodiche che può essere usata per lo studio della crescita vascolare tumorale durante una terapia con agenti chemioterapici inibenti l'angiogenesi.

L'uso dello scanner a 7T si è dimostrato efficace in tale scopo. In particolare dai dati ottenuti su animali da esperimento, emerge che con l'uso di mezzi di contrasto blood pool a base di ossidi di ferro superparamagnetici (USPIO), a dosi di 215-287 micromol/Kg, consente una visualizzazione della densità vascolare tumorale ad alta definizione. Inoltre le immagini Blood Volume (BV) ottenute si sono dimostrate utili nel follow up della terapia con Sunitinib del Carcinoma a Cellule Squamose (SCC) in animali da esperimento (Hyodo et al 2009) ^[41].

Altro metodo utilizzabile in Angiografia RM, per la valutazione della densità vascolare, è la tecnica del Vessel Size Imaging (VSI), tuttavia questo approccio è poco usato poiché necessita di iniezione di mezzo di contrasto. In Angio-RM a Campo magnetico ultra alto, è possibile sfruttare le proprietà magnetiche del sangue venoso desaturato per ottenere angiogrammi con un eccellente contrasto naturale in modo totalmente non invasivo, la tecnica prende il nome di BOLD-VSI.

E' stato recentemente ottenuta una mappa vascolare venosa dettagliata dei vasi cerebrali sfruttando il segnale BOLD potenziato da una condizione di ipocapnia indotta, con sequenza GE e SE FAST e tempi di acquisizione di circa 10 minuti (Jochimsen et al 2010) ^[42].

Un possibile sviluppo di questa tecnica potrebbe essere la caratterizzazione della neoangiogenesi tumorale, noto parametro clinico e prognostico in oncologia, con un esame rapido che non utilizza mezzi di contrasto.

L'Angio-RM a 7T consente la visualizzazione ad alta definizione delle arterie perforanti lenticolostrate, sede statisticamente rilevante di Stroke emorragico in pazienti ipertesi.

Un interessante studio preliminare, reso possibile da tale potenzialità dello scanner a 7T, ha permesso di confrontare le arterie perforanti lenticolostrate di 20 pazienti ipertesi (età media 46.6 ± 9.1 anni) e 20 soggetti sani (età media 47.7 ± 8.1 anni). Sono stati tenuti in considerazione tortuosità, angolazione e attitudine al fumo. Le differenze statisticamente significative sono state riportate tra pazienti ipertesi giovani (<45 anni) e controlli di pari età media. Dunque l'insorgenza precoce di ipertensione risulta essere maggiormente correlata ad alterazioni del decorso delle arterie lenticolostrate, aumentando verosimilmente il rischio di stroke per tali pazienti rispetto ai pazienti ipertesi di età maggiore e i controlli sani. Nessuna correlazione con il fumo è stata trovata (Kang et al 2009)^[43].

Imaging di Perfusion, PWI

Le tecniche avanzate di Angio RM consentono uno studio della dinamica del flusso capillare prima ottenibile solo con tecniche di medicina nucleare, come PET e SPECT.

L'acquisizione delle immagini RM ottenute con metodiche di perfusione è chiamata Perfusion Weighted Imaging, PWI.

Gli studi di perfusione si basano sulla misura della risposta nel tempo al tracciante intravascolare, possono essere condotti attraverso due tecniche.

Tecnica con mdc paramagnetico. Si utilizzano chelati di Gadolinio (GdDTPA2) per ottenere informazioni su flusso ematico cerebrale (CBF), volume ematico cerebrale (CBV) e tempo di transito medio (MTT).

Arterial Spin Labeling, ASL. Tecnica innovativa, possibile grazie all'alto campo magnetico statico, che utilizza l'acqua contenuta nei vasi sanguigni come tracciante intravascolare. Nello specifico i dati vengono ottenuti attraverso la misura della variazione nel tempo di pacchetti di spin protonico di singoli volumi di sangue, eccitati in sequenza al passaggio all'interno dei vasi.

Questa tecnica necessita pertanto di sequenze molto veloci (GE-EPI o SE-EPI), e macchinari che garantiscano una elevata risoluzione temporale, come i dispositivi a 7T.

Cardio RM a 7T

La Risonanza Magnetica cardiaca a campo Ultra Alto è una tecnica di imaging dalle grandi potenzialità. Allo stato attuale la sfida principale riguarda la costruzione di una tecnologia adatta specificamente ai macchinari con campi magnetici 7T.

Per sviluppare le potenzialità cliniche e diagnostiche della Cardio-RM è necessario innanzitutto l'uso di bobine RF dedicate, in grado di garantire non soltanto alti livelli di SNR, adeguata correzione della disomogeneità B_1 e bassi livelli di SAR locale (Hot Spots), ma anche una forma anatomicamente compatibile all'area da sottoporre ad esame, inoltre tali dispositivi, poiché vanno posti sul torace del paziente, devono essere dal peso contenuto e consentire il cambio di posizione.

Un passo verso questa direzione si è fatto con la produzione delle bobine transceiver con trasmissione multicanale (Torso Coil TEM array 8ch), il prototipo ha dimostrato di mantenere il SAR entro i limiti di sicurezza della USFDA (Snyder et al 2010)^[44].

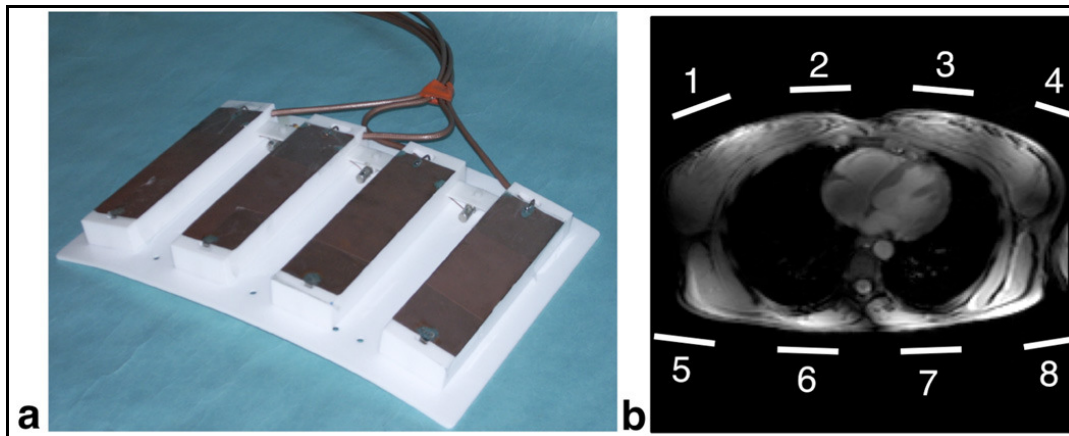


Fig.28 a) Prototipo della bobina TEM Torso Coil 4+4 canali. b) posizionamento corretto. (Snyder et al 2010)^[44].

Altra problematica in ambito di Cardio RM a 7T è il gating cardiaco. Tale procedura è necessaria in cardio RM per sincronizzare l'acquisizione delle immagini con il battito cardiaco, in modo da ottenere immagini scevre da artefatti da movimento. Questa sincronizzazione viene attuata nei normali scanner a basso campo attraverso l'uso di un normale ECG.

A campi Ultra Alti è necessario trovare nuove soluzioni poiché le gli elettrodi utilizzati per l'ECG danno diversi problemi sia nell'imaging sia in termini di sicurezza del paziente. Le componenti elettriche attive in ecocardiografia vanno incontro a malfunzionamento all'interno di campi magnetici alti. Il risultato è la generazione di dati ECG che possono essere male interpretati (elevazione onde T e alterazione delle onde R) con insorgenza di artefatti da movimento indotti da triggering poco efficace. Inoltre gli elettrodi applicati sul torace del paziente possono subire pericolosi surriscaldamenti tali da provocare ustioni, anche gravi, al paziente.

Recentemente è stato messo a punto un sistema di triggering cardiaco acustico (Acoustic Cardiac Triggering, ACT) detto MR Stethoscopy (Frauenrath et al 2008) ^[45] che non necessita dell'uso di elettrodi, componenti ferromagnetiche né adattamenti hardware e software. L'ACT si basa sull'uso di fonocardiogrammi coregistrati durante l'acquisizione delle immagini RM.

Si è visto che l'uso di gating acustico in acquisizioni 2D CINE FLASH consente la produzione di immagini prive di artefatti da movimento. (Becker M et al 2010) ^[46]. Il triggering acustico ACT si è dimostrato superiore anche ad un altro metodo di triggering basato sulla pulsossimetria (POX), garantendo immagini di qualità, prive di artefatti. (Frauenrath et al 2010) ^[47].

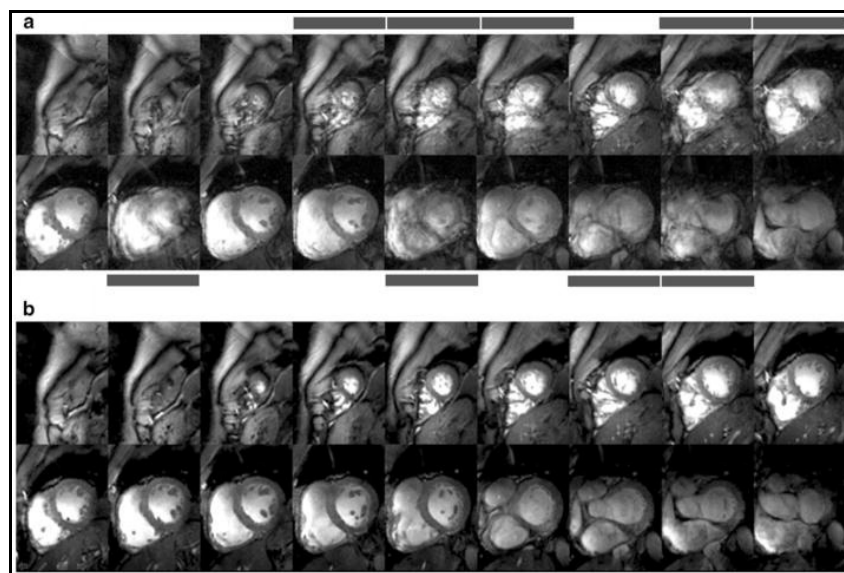


Fig.29 Immagini 2D CINE FLASH, in alto) acquisizioni senza gating acustico, in basso con il sistema ACT, notare il miglioramento della qualità dell'immagine. (Frauenrath et al 2008) ^[45]

Dai dati preliminari le immagini Cardio RM a 7T ottenute con acquisizioni 2D CINE FGRE sono di qualità superiore rispetto a quelle ottenute a campi inferiori; l'allungamento del T1 caratteristico degli alti campi garantisce un netto aumento del contrasto liquido e tessuto miocardio. Inoltre, l'alta risoluzione ottenibile a 7T, in sezioni parallele al flusso ematico (Long axis View) consente la fine visualizzazione di strutture anatomiche quali: pericardio, valvola mitrale e tricuspide con muscoli papillari annessi e strutture trabecolari. (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al, 2010)^[48].

Altra prospettiva che si apre per la Cardio RM a 7T è l'uso delle immagini T2* SWI, pesate in suscettibilità magnetica. Attraverso questa tecnica è possibile sfruttare le qualità magnetiche del sangue per dare contrasto naturale ai tessuti cardiaci, permettendone una migliore discriminazione. Questo potrebbe avere risvolti interessanti in ambito della valutazione della cinetica delle aree ischemiche del miocardio in modo totalmente non invasivo dopo trattamento di riperfusione.

e. Spettroscopia RM (MRS)

La spettroscopia RM è una applicazione che ha raggiunto soltanto recentemente un valore clinico apprezzabile. Questa metodica consente di ottenere informazioni metaboliche e ultrastrutturali dei tessuti esaminati. Il principio fondamentale su cui si basa la spettroscopia RM è il Chemical Shift. Esso rappresenta la capacità di separare le specie chimiche.

La separazione delle sostanze è possibile poiché ogni molecola chimica ha un determinato spettro di risonanza in relazione all'ambiente chimico in cui si trova legata; le specie chimiche così separate saranno visibili attraverso picchi caratteristici.

Tanto più alto è il campo magnetico a cui si sottopongono tali molecole tanto maggiore sarà la dispersione spettrale ottenibile, pertanto sarà più semplice discriminare i singoli picchi.

La Spettroscopia RM può essere applicata a diversi nuclei come: Idrogeno ($^1\text{HMRS}$), Fosforo ($^{31}\text{PMRS}$) e Sodio ($^{23}\text{NaMRS}$) sono quelli più studiati

Dagli studi comparativi in vivo analizzati in questa tesi è stato riportato un aumento lineare del SNR da 4T A 7T per la spettroscopia del protone ($^1\text{HMRS}$), mentre per la spettroscopia del Fosforo tale aumento è quasi esponenziale. (Qiao et al, 2006) ^[49].

In ambito clinico la Spettroscopia più usata è quella relativa al protone ($^1\text{HMRS}$).

Attraverso questa tecnica è possibile studiare il singolo tessuto evidenziandone i metabolici caratteristici, ad esempio nel cervello è possibile individuare diversi neurotrasmettitori come GABA, N-Acetil Aspartato (NAA), Colina (Cho), Glutammato (Glu), inoltre altre sostanze possono essere ricercate e identificate come Aspartato, Taurina (tau) e Creatina (Cre), recentemente anche il Mioinositolo (MI).

Questa elevata capacità di dispersione spettrale, consentita da campi magnetici di 7T e superiori, apre la strada a nuovi interessanti prospettive di ricerca in ambito neuropatologico. Sarà possibile ottenere mappature delle aree cerebrali dettagliate e ad alta risoluzione dei diversi pattern neurochimici, individuare biomarker caratteristici per tumori cerebrali o patologie cerebrali neurodegenerative e demielinizzanti, in modo da ottenere classificazioni e tipizzazioni in vivo.

Uno studio recente condotto su pazienti con Adreno-Leuco Distrofia (ALD) x-linked dimostra la fattibilità di quanto detto. In tale studio è stato posto a confronto il diverso pattern neurochimico in pazienti adulti con Adrenoleucodistrofia cerebrale (ACALD), pazienti con Adrenomielo Neuropatia (AMN), come controllo sono stati utilizzati soggetti sani e femmine eterozigoti con ALD.

Sono stati considerati i rapporti tra NAA/Cr, Cho/Cr, Glu/Cr e MI/Cr ottenuti attraverso MRS in GM (sostanza grigia), WM (sostanza bianca). Dai risultati preliminari è emerso che il rapporto MI/Cr potrebbe essere considerato un biomarker per la ALD X-linked, le femmine eterozigoti avevano pattern neurochimici poco alterati e sintomatologia meno grave; ciò farebbe presupporre ad una azione protettiva del cromosoma X per tale malattia (Ratai et al 2010) ^[50].

L'avvento dell'alto campo sta sempre più prendendo piede la spettroscopia Fosforo (³¹PMRS). Attraverso tale tecnica di imaging è possibile misurare il pH intracellulare, la concentrazione di magnesio intracellulare e visualizzare diverse molecole implicate nel metabolismo energetico cellulare e muscolare come Fosfocreatina (PCr), Adenosina trifosfato (ATP), Nicotinamide fosfato (NADP). Questa possibilità potrà permettere lo studio in vivo dei meccanismi di produzione di energia. L'alterazione di tali metaboliti è in correlazione con diverse patologie come epilessia, Alzheimer, Schizofrenia. (Hetherington et al 2002, Brown et al 1989, Pettegrew et al 1992) ^[51-53].

Con la ¹H MRS è stato possibile effettuare interessanti studi sulla composizione del tessuto adiposo. E' stato dimostrato che con dispositivi RM 7T l'acquisizione di informazioni ultrastrutturali del grasso sottocutaneo è rapida e a risoluzione spettrale elevata (Ren et al 2008) ^[54]. Tali informazioni risultano preziose in ambito clinico data stretta la correlazione esistente tra composizione del grasso sottocutaneo e la predisposizione verso malattie molto diffuse nella popolazione generale, come cancro, diabete tipo 2, malattie cardiache.

f. Tracking cellulare

Il tracking cellulare è una metodica innovativa in ambito RM che si basa sull'uso di diversi vettori come micro e nanoparticelle in grado di essere endocitate dalle cellule e poi visualizzate in immagini di Risonanza.

Diversi tipi cellulari possono essere utilizzati come vettori di micro e nanoparticelle, cellule staminali, macrofagi, fibroblasti.

I nanotubi sono materiali di sintesi derivati dalla vaporizzazione del carbonio, sono infatti strutture allotropiche del carbonio di dimensioni nanometriche.

Il materiale di cui sono formati i nanotubi è il Grafene, costituito da un singolo strato monoatomico di carbonio. Le scoperte sul Grafene e le sue applicazioni sono valse il premio Nobel per la fisica 2010 ai due fisici Andre Geim e Konstantin Novoselov.

Questi materiali possono essere trattati in modo da diventare estremamente sensibili ai campi elettromagnetici, assumendo caratteristiche tipiche dei metalli. Questa qualità, insieme alla dimensione nanometrica, rende i nanotubi perfetti mezzi per tecniche avanzate di Risonanza Magnetica, come il tracking di cellule in quanto possono essere sia vettori che veri e propri mezzi di contrasto.

Nonostante gli sviluppi odierni nel campo delle terapie rigenerative la capacità di identificare e monitorare la migrazione delle cellule staminali è limitata.

Studi recenti hanno dimostrato la fattibilità metodiche avanzate di tracking di cellule staminali ad alti campi magnetici. Ad esempio è stato osservato che è possibile utilizzare microsfele fluorescenti superparamagnetiche per il tracking di cellule staminali cardiache con immagini RM in vivo.

Le cellule totipotenti embrionali sono state messe in coltura e differenziate in cardiomiociti, successivamente sono state riempite con le microsfele fluorescenti e inoculate in un cuore ischemico (la cui ipofunzionalità è stata prima confermata con fMRI).

Il follow up attraverso scanner ad alto campo è durato 28 giorni. E' stata osservata la migrazione delle cellule a livello della lesione ischemica e la loro distribuzione. Alla fine del follow up si è osservato un recupero funzionale (Ebert et al, 2007) ^[13].

Un altro studio, riguardante il tracking di staminali, ha confermato la fattibilità della tecnica di visualizzazione con scanner a 7T. Cellule CD133 provenienti dal midollo osseo umano sono state marcate con nanoparticelle CliniMACS e trapiantate su cuori ischemici (di suini).

Dopo 4 settimane dall'impianto, è stato possibile visualizzare con successo le nanoparticelle con RM a 7T (Ruhpawar et al 2006)^[55].

Una tecnica alternativa per il cells labeling è quella di usare particelle micronizzate di ossidi di ferro (MPIOs) al posto dei polimeri nanometrici sintetici biodegradabili. Le cellule marcate con MPIOs contenevano da 100pg a 400pg di ossido di ferro (da 3 a 4 volte i livelli di ferro dei nanotubi) e sono state visualizzate con scanner 7T. (Shapiro et al 2005)^[56].

Una prospettiva realistica per l'impiego dei nanotubi è quella in ambito oncologico, infatti possono essere legati a farmaci chemioterapici o anticorpi per poi essere visualizzati in sede tumorale in modo da verificarne l'azione farmacologica o utilizzati per verificare la presenza di micrometastasi attraverso scanner a campo Ultra alto.

Studi dedicati sono necessari, tuttavia le potenzialità delle nanotecnologie nelle tecniche avanzate imaging cellulare a campo Ultra Alto rappresentano il vero passo in avanti per la ricerca Medico-scientifica.

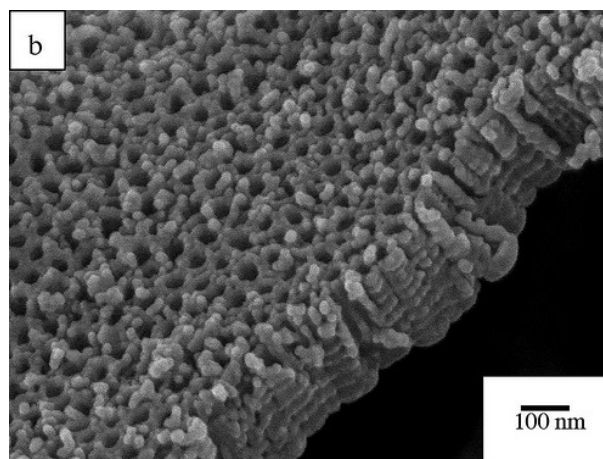


Fig.30 Nanotubi
(<http://live.psu.edu/flickrset/72157625207386762>)

- **Problematiche**

Nell'ambito dell'imaging RM rientrano nel gruppo delle problematiche argomenti quali l'uso e la gestione delle sequenze di eccitazione, l'eventuale correzione degli artefatti, l'uso e lo sviluppo di bobine adeguate alla nuova tecnologia di macchinari che lavorano con campi magnetici Ultra Alti (7T e oltre).

Il miglioramento di tali aspetti importanti dell'imaging RM permetterà di ridurre tempi di acquisizione, ridurre il SAR, ridurre i costi di gestione, aumentare il SNR; il risultato finale sarà quello di ottenere immagini di qualità sempre più alta, utili non solo in Medicina per la diagnosi delle patologie ma anche per diversi settori della ricerca scientifica come le Neuroscienze e la Neurofisiologia.

In ultima analisi verranno anche trattate le problematiche inerenti la sicurezza dei nuovi dispositivi di imaging RM a 7T.

a. Uso e Gestione delle sequenze

Le *Pulse Sequences* o sequenze di impulsi sono moduli di applicazione di impulsi RF necessari per ottenere un segnale di risonanza idoneo per il tessuto in esame, impostate dall'operatore con lo scopo di produrre un contrasto di immagine utile ai fini diagnostici.

Una delle problematiche maggiori che comportano una appropriata gestione delle sequenze di eccitazione nell'Imaging RM sono gli Artefatti.

Artefatti nelle Immagini RM

Per artefatto si intende la presenza di una struttura visibile nell'immagine RM che non ha un corrispettivo nella realtà.

La deformazione dell'immagine RM può indurre errori diagnostici; un artefatto non va mai sottovalutato poiché può mascherare una patologia oppure esser scambiato per una lesione patologica.

La causa degli artefatti può dipendere da

- Problemi dell'Hardware (instabilità del sistema, errori di calibratura RF)
- Problemi del Software (errori di Processing)
- Fenomeni fisiologici (pulsazioni, atti respiratori, peristalsi, battito cardiaco)
- Limitazioni Fisiche (Suscettibilità magnetica)

Esistono diversi tipi di artefatti, la tabella seguente riporta le principali tipologie che possono presentarsi durante un esame di imaging RM.

Artefatti	Descrizione
Movimento	Sono gli artefatti più frequenti in RM vengono definite "ghost". Solo il movimento delle strutture all'interno del FOV può determinare questo tipo di artefatto. Cause involontarie sono le pulsazioni dei vasi sanguigni, il battito cardiaco e la peristalsi, cause semi-volontarie gli atti respiratori, la deglutizione e il movimento degli occhi.
Chemical Shift	Si verificano a causa di una minima differenza di frequenza tra acqua e grasso, che determina un'interpretazione sbagliata della loro localizzazione. L'artefatto presenta un doppio contorno. Sono particolarmente soggetti a chemical shift immagini provenienti da macchine ad alto campo, 3T e oltre.
Suscettibilità	Si verificano in corrispondenza di oggetti metallici (protesi, clip vascolari, pace maker, elettrodi). Può essere più o meno importante a seconda della natura e delle dimensioni del metallo. Generalmente compaiono aree nere, ovvero vuoti di segnale.
Aliasing	Detto anche da ribaltamento. Si osserva quando la struttura soggetta ad esame RM risulta di dimensioni maggiori rispetto al FOV. Le strutture all'esterno del FOV, poiché anch'esse magnetizzate, vengono visualizzate come ribaltate ai lati del campo di vista dell'immagine. In Parallel Tx il ghost è visualizzato al centro dell'immagine.
Blurring	Sfocatura dell'immagine che può derivare sia da movimento che da bassa risoluzione.
TOF	Tipico delle immagini Angio-RM. Gli artefatti da Time Of Flight si manifestano come un'assenza di segnale all'interno di strutture in cui sono presenti fluidi che scorrono più o meno velocemente (vasi sanguigni, spazi subaracnoidei). Quando viene mandato l'impulso di eccitazione su una porzione del fluido in movimento, quella specifica parte di fluido si trova in una determinata posizione ma quando viene registrato il segnale di ritorno (al TE) quel campione di liquido si è spostato ed ha lasciato spazio ad altro liquido che però non era stato eccitato: il risultato è un vuoto di segnale. Più è lungo il TE più alta è la probabilità di ottenere artefatti di questo tipo.
Zipper	Generato da una RF estranea a quelle relative alle immagini, causerà un disturbo, che spesso risulta rappresentato come una cerniera lampo.
Di Gibbs	Detto anche da Troncamento. Dipende dall'algoritmo di ricostruzione, visualizzato come linee chiare e scure alle interfacce.
Clipping	Incorre quando il segnale RF ricevuto dall'amplificatore eccede il range dinamico del convertitore ADC.
Magic Angle	Dovuti al fatto che le interazioni dipolari vanno a zero a circa 55° di angolazione con il campo magnetico statico.
Eddy Currents	Le correnti indotte dalla variazione rapida dei gradienti comportano la distorsione dell'onda RF, possono generare alterazioni anche gravi dell'immagine RM.

Tab.IX

Le principali famiglie di Pulse Sequences usate di routine per l'Imaging RM sono:

Spin Echo, SE

La SE è una sequenza 2D che permette di ottenere immagini nelle tre ponderazioni T1, DP e T2.

Formata da un impulso a 90° seguito da uno a 180°. Il TR è il tempo che intercorre tra un impulso a 90° e il successivo. Vantaggi di tale sequenza sono la scarsa influenzabilità dalla disomogeneità di campo e dalla suscettibilità magnetica, l'assenza di artefatti da blurring e la possibilità di ottenere una vera pesatura in DP (Densità Protonica).

Turbo Spin Echo o Fast Spin Echo, TSE o FSE

Fa parte della famiglia di sequenze SE, permette acquisizioni 2D e 3D. Caratterizzata da un Fattore Turbo che riduce il TR, consentendo maggior contrasto acqua-parenchima, uso di matrici elevate e acquisizioni più veloci. Tra gli svantaggi derivanti dall'eccesso del fattore turbo vi sono possibili artefatti da blurring e da pulsazione in T1, pesatura in DP simile al T2.

Le sequenze della famiglia SE trovano larga applicazione nell'imaging dell'encefalo: migliore differenziazione tra sostanza bianca e grigia in T1.

Gradient Echo, GE o GRE

La sequenza Gradient Echo è costituita da un impulso di eccitazione (ad angolo variabile) seguito dall'applicazione di una coppia di gradienti sfasamento e da un gradiente di rifasamento. Con questa famiglia di sequenze è possibile l'acquisizione di immagini in 2D o 3D con pesature T1 e T2, acquisizione in FAST-GRE, immagini con saturazione spettrale del grasso.

Tra le caratteristiche generali troviamo: TE brevi, tempi di acquisizione ridotti rispetto alle TSE, possibilità di sequenze in apnea, in UHF possibilità di "esasperare" i parametri in modo da ottenere sequenze 3D con voxel isometrico al di sotto del millimetro, chemical shift più importante, acquisizione CINE di immagini in tempo reale per Angio-RM.

La GE risente delle disomogeneità del campo magnetico tende a generare maggiori artefatti da suscettibilità magnetica.

Le sequenze **Unspoiled Gradient Eco** come la SSFP (Steady State Free Precession) hanno migliori risultati per le pesature T2*. La magnetizzazione trasversale residua viene mantenuta.

Le sequenze **Spoiled Gradient Eco** come la FLASH (Fast Low-Angle Shot) hanno migliori risultati nelle pesature T1. Alla fine della lettura, la magnetizzazione trasversale residua viene distrutta da un altro impulso RF.

Inversion Recovery, IR

Ha una struttura di base simile a quella di una TSE, con l'aggiunta di un impulso iniziale di inversione a 180° che, a seconda del TI, crea l'annullamento del segnale di un determinato tessuto.

In relazione dei valori impostati la sequenza viene chiamato in modo diverso.

STIR (Short Tau Inversion Recovery)

La STIR è una delle sequenze più utilizzate nell'imaging standard, ha un contrasto T2 con segnale del grasso nullo o quasi. I vantaggi sono l'omogeneità dell'annullamento del segnale del grasso (non dipendente da disomogeneità di campo o presenza di metalli), efficienza anche con FOV (Field Of View) elevati e alta sensibilità verso lesioni parenchimali.

FLAIR (FLuid Attenuation Inversion Recovery)

E' una sequenza ponderata in T2, con soppressione del segnale dei liquidi puri (acqua, liquido cefalorachidiano). E' una delle sequenze più utilizzate nello studio dell'encefalo poiché facilita notevolmente la detezione di lesioni della sostanza grigia corticale o della sostanza bianca periventricolare. Tuttavia ha lunghi tempi di acquisizione, bassa risoluzione spaziale e può generare artefatti da flusso

In uno studio recente, condotto dai ricercatori della Università di Essen, è stato visto che non solo le sequenze GRE, ma anche le STIR E TSE possono funzionare bene nell'imaging muscolo-scheletrico a 7T, l'uso di bobine transceiver multicanale, garantisce livelli accettabili di SAR, e alta definizione dei nervi periferici. (Kraff O. et al, 2010)^[57].

Altro interessante studio dimostra che anche la gestione alternativa della sequenza Turbo FLASH può essere di aiuto per l'imaging a 7T. Usando tale sequenza come guida RF per calibrare il Flip Angle è stato possibile ridurre la disomogeneità del campo B1 e il SAR nella Regione di Interesse (ROI), la durata del preconditionamento del Flip Angle con Turbo FLASH è appena dieci secondi. (Breton E. et al, 2010)^[58].

Allo stesso risultato si è arrivati utilizzando la sequenza 3D-MPRAGE (Magnetization-Prepared RAPid Gradient-Echo), analoga ad una Turbo FLASH, in questo studio variando un singolo parametro di tale sequenza (durata del Tempo di Inversione) senza modificare il Flip Angle, si riescono ad ottenere mappe tridimensionali in T1 dell'encefalo ad altissima risoluzione con brevi tempi di acquisizione. (Liu JV, Bock NA, Silva AC, 2011)^[59].

Echo Planar Imaging, EPI

E' una sequenza la cui struttura può essere basata sia su quella delle Gradient Echo (GE-EPI), sia su quella delle sequenze Spin Echo (SE-EPI). Caratteristica di tale sequenza è il fatto che ad ogni impulso RF viene riempito tutto il K-spazio (modalità Single Shot) con un breve tempo di acquisizione. Ad oggi viene maggiormente eseguita con tecnica Multishot, che permette di ottenere più segnale.

Nel caso di aree tridimensionali acquisite in una sola eccitazione tramite lo stesso principio, la sequenza prende il nome di **Echo Volume Imaging (EVI)**.

Svantaggi: bassa risoluzione spaziale, artefatti da distorsione geometrica elevati, artefatti da suscettibilità magnetica. Le sequenze EPI grazie alla loro velocità di acquisizione sono utilizzate per ottenere immagini in Diffusione (**DW-EPI** e **DTI**)

Immagini DWI e DTI

Il movimento random delle molecole di acqua (diffusione) in presenza di un forte gradiente magnetico, determina una perdita di segnale in RM come risultato del defasamento degli spin. L'applicazione di una coppia di forti gradienti capaci di esaltare le differenze di diffusione delle molecole di acqua nei tessuti biologici è nota come sensibilizzazione alla diffusione o immagine pesata in diffusione (Le Bihan et al. 1988; Turner et al. 1990)^[60-61].

In particolare, le immagini di diffusione protonica con RM forniscono un'affascinante sintesi di studio tra il movimento microscopico delle molecole di acqua, le proprietà delle fibre mielinizzate, l'anatomia macroscopica del cervello e le variazioni della diffusione di acqua in condizioni patologiche.

Il più recente sviluppo dell'imaging RM in diffusione (Diffusion weighted imaging, DWI) è rappresentato dal tensore di diffusione (Diffusion tensor imaging, DTI), tecnica in grado di mettere in evidenza non solo l'entità della diffusione, ma anche la direzione della diffusione delle molecole di acqua nei tessuti.

Applicando appropriati gradienti di campo magnetico, l'imaging RM può essere sensibilizzata al moto Browniano delle molecole d'acqua nella direzione del gradiente di campo.

La dipendenza della diffusione molecolare sull'orientamento delle fibre della sostanza bianca ha riscosso grande interesse nello studio dei fattori che influenzano questa dipendenza e nella mappatura spaziale di queste fibre usando la diffusione.

Le sequenze rs-EPI in Imaging Parallelo GRAPPA (GeneRalized Autocalibrated Partial Parallel Acquisition) possono funzionare bene a 7T garantendo altissima definizione, bassi livelli di SAR e ridotta sensibilità alla disomogeneità del B₁ rispetto alle sequenze basate sul TSE (Heidemann R.M. et al, 2010)^[62]. Attraverso la tecnica del readout Segmented EPI (rs-EPI), già testata a campi più bassi in diversi studi (Robson et al 1997, Porter et al 2009 e Holdsworth et al 2009)^[63-65], è possibile ottenere immagini di alta qualità anche in Diffusion Weighted Imaging (DWI) e Diffusion Tensor Imaging (DTI) in modalità di Parallel Imaging; modalità che ad alti campi e sequenze ss-EPI è stato visto essere molto soggetta ad artefatti di blurring e da suscettibilità (Heidemann R.M. et al, 2009)^[66].

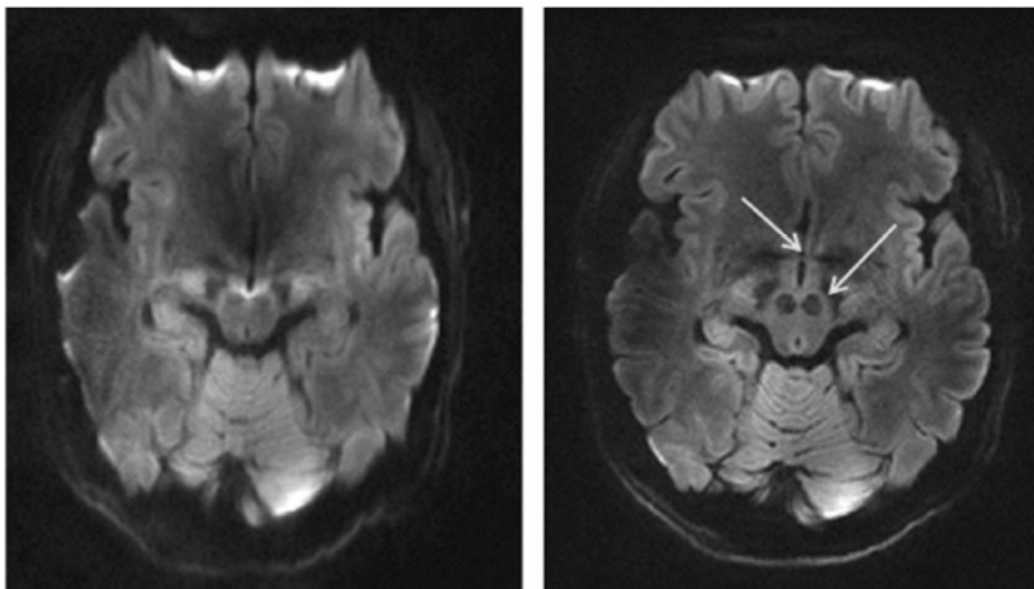


Fig.31 Confronto diretto fra Immagini a) ottenuta con ss-EPI, presenza di blurring e b) ottenuta con rs-EPI, in cui è possibile identificare Nucleo Rosso e Commissura Anteriore (frecce bianche). (Heidemann R.M. et al, 2010)^[62]

Dunque l'avvento di macchinari ad alto campo magnetico (3T e 4T) e a campo ultra alto (7T e 9.4T) richiede non solo l'adattamento delle sequenze RF classiche, ma anche lo sviluppo di nuove combinazioni di impulsi di eccitazione in grado di sfruttare in modo ottimale le potenzialità di Imaging dei campi magnetici elevati.

Un altro passo in questa direzione è stato fatto con l'ottimizzazione del Phase Contrast (contrasto di fase) in immagini SWI, attraverso la modifica di alcuni parametri delle sequenze veloci 3d gradient echo (TE=15ms, TR=30ms, BW=120Hz/pixel and FA=10°). (E. Haacke et al, 2008)^[67] insieme all'uso di bobine multicanale (24ch) specificatamente designate per scanner a 7T.

Susceptibility Weighted Imaging, SWI

La metodica SWI è una tecnica di imaging RM relativamente recente, specificatamente progettata per essere sensibile ai piccoli cambiamenti di suscettibilità magnetica nel tessuto cerebrale (Haacke et al 2004, Seghal et al 2005)^[68-69]. La metodica SWI utilizza la differenza di suscettibilità magnetica tra i tessuti per esaltarne il contrasto naturale.

Si tratta di una tecnica di Imaging basata su sequenze Gradient Echo veloci ad alta risoluzione tridimensionale. Le immagini Magnitude e le immagini in contrasto di fase (Phase Image) così ottenute vengono confrontate in postprocessing in modo da esaltare gli effetti della suscettibilità magnetica dei tessuti contenenti ferro. Questa proprietà è esaltata da campi magnetici elevati.

L'applicazione fondamentale di questa metodica, con campi Ultra alti, è in ambito di Neuroimaging. Infatti le strutture cerebrali profonde contenenti ferritina risultano perfettamente evidenziate nelle immagini SWI.

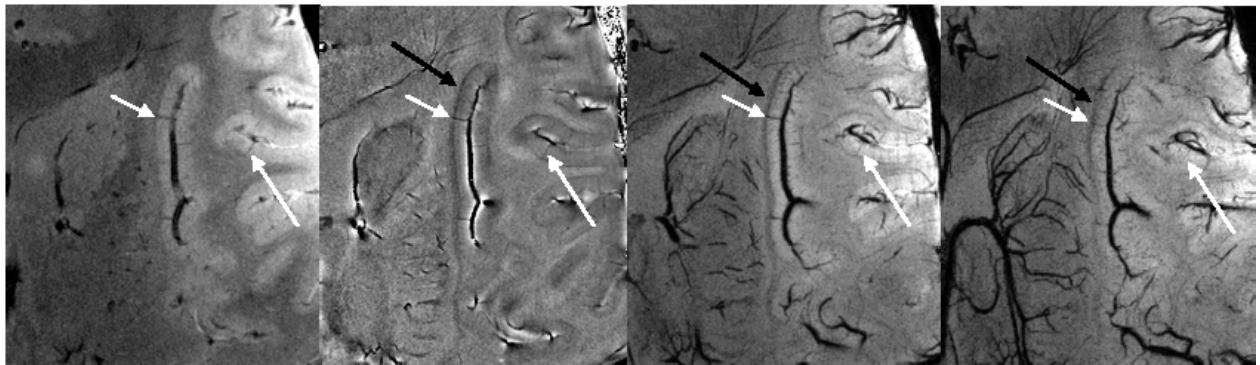


Fig.32 Immagini ottenute con ottimizzazione del Phase Contrast a 7T. In a) immagine magnitude originale, b) Immagine SWI in contrasto di fase c) immagine processata con MIP su 4 e d) su 8 strati adiacenti che memorizza solo il valore di massima intensità di segnale. Sono ben visibili le vene corticali profonde (freccie bianche) e le fibre arcuate (freccie nere) che separano la sostanza bianca dalla sostanza grigia. (E. Haacke et al, 2008)^[67]

Per quanto riguarda la Spettroscopia RM, le sequenze più usate sono essenzialmente due.

PRESS ovvero Point RESolved Spectroscopy. Sequenza caratterizzata da alto SNR, alta tendenza a formare artefatti da Chemical Shift e tempi di eco relativamente lunghi rispetto a STEAM.

STEAM ovvero STimulated Echo Acquisition Mode caratterizzata da tre impulsi a 90° in breve successione. Questa sequenza dato il suo basso tempo di eco, scarsa tendenza a dare Chemical Shift trova al momento maggiore impiego nelle applicazioni MRSI.

Tale sequenza è stata ottimizzata per macchinari 7T; la metodica consiste nell' inviare dapprima una sequenza preparatoria CHESS (CHEemical Shift Selection) e successivamente una sequenza STEAM ottimizzata con voltaggi aumentati per tutti e tre gli impulsi a 90°, così da ottenere un maggior segnale dal volume di interesse (VOI) (Elywa M., Zhong K., Speck O., 2008).^[70]

Anche in Angio-RM si utilizzano due tipi di sequenze base

Sequenza TOF (Time Of Flight) Si tratta di una sequenza Gradient Echo con un opportuno gradiente di rifasamento nella direzione ortogonale al piano della slice selezionata.

Si basa sulla magnetizzazione piena del sangue in movimento, mentre i tessuti stazionari sono (parzialmente) saturati.

Caratterizzata da TR molto brevi (circa 45msec, <30msec in UHF), più si allunga il TR più tali sequenze possono generare artefatti.

Phase Contrast. Si basa sulla differenza di fase indotta mediante un apposito gradiente, per distinguere gli spin in moto da quelli stazionari.

L'immagine finale è costituita dall'immagine differenza fra quelle acquisite con opposti gradienti.

La differenza di fase tra gli spin in movimento e quelli stazionari è proporzionale alla Intensità del gradiente bipolare e alla velocità del flusso ematico.

Si agisce sull'intensità del gradiente bipolare fissando opportunamente la VENC (Velocity Encoding) che, in particolare, rappresenta la velocità massima oltre la quale si ha artefatto: flusso nero anziché bianco.

b. RF Coils

Le bobine RF sono delle antenne dei sistemi MRI che trasmettono il segnale RF al paziente e/o ricevono il segnale di ritorno. Le bobine RF possono essere solo da ricezione, in questo caso la bobina per il corpo (body coil) è usata trasmettitore RF, oppure possono essere in modalità trasmissione e ricezione (transceiver).

Esistono diversi tipi di bobine.

Bobine RF di superficie: sono le più semplici. Si tratta semplicemente di un avvolgimento di filo conduttore, circolare o rettangolare piazzato sopra la regione di interesse. La profondità dell'immagine generata da una bobina di superficie è generalmente limitata. Queste bobine sono utilizzate per ottenere immagini di piccole aree corporee come vertebre, spalle, ATM.

Bobine accoppiate a sella: sono comunemente usate per imaging del ginocchio. Queste bobine garantiscono una migliore omogeneità del segnale RF sull'area di interesse rispetto alle bobine di superficie. Le bobine a doppia sella sono anche usate come bobine di gradiente (G_x e G_y), il campo magnetico è generato più forte in una e più debole nell'altra.

Bobina di Helmholtz: consiste dall'accoppiamento in due bobine circolari parallele una all'altra. Sono utilizzate come bobine gradiente (G_z). All'occorrenza possono essere usate come bobine per imaging di pelvi e colonna cervicale.

Bobina Bird Cage : consente la migliore omogeneità di campo di tutte le precedenti bobine. Questa bobina è comunemente usata come Transceiver coil per immagini del cervello. Può anche essere utilizzata per imaging delle estremità



Fig.33 a) bobine di superficie, b) bobina di gradiente a sella c) bobina di Helmholtz, d) bobina bird cage a 16canali (da Medical Mundi 53/2, 2009)

Bobine di gradiente: sono utilizzate per produrre variazioni nel campo magnetico B_0 . Ci sono tre bobine di gradiente, una per ogni direzione (x,y e z). La variazione nel campo magnetico permette la localizzazione delle sezioni di immagine nella codifica di fase e di frequenza. Le bobine per l'asse z sono Helmholtz coils, le bobine per gli assi x e y sono bobine a sella.

La progettazione di bobine RF per scanner RM a 7T è una delle principali sfide tecniche che l'uso del campo magnetico Ultra Alto pone di fronte ai ricercatori.

Sebbene l'aumento della forza del campo magnetico fino a 7T abbia portato significativi vantaggi in termini di aumento del SNR quasi lineare, aumento quadratico del contrasto in fMRI e aumento della risoluzione spettrale in MRS, la disomogeneità del campo magnetico B_1 , generato dalle alte frequenze RF utilizzate ad alti campi (300 MHz), è uno dei primi ostacoli che si pongono con l'utilizzo di macchinari a 7T, soprattutto in ambito di Neuroimaging (Vaughan et al, 2001)^[71].

Per ovviare a tale problematica è essenziale lo sviluppo di bobine RF dedicate.

Nel corso degli anni, sono state proposte diverse soluzioni per rendere maggiormente omogeneo il campo B_1 e aumentare il SNR, migliorando la qualità delle immagini e diminuendo il SAR a campo magnetico Ultra Alto. Tra le soluzioni più significative si annoverano le bobine Microstrip Array (Zhang X. Et al, 2001)^[72], la trasmissione parallela SENSE (Katscher U. Et al., 2003)^[73], la trasmissione con bobine i-MLT, inverted Microstrip Line Transmission (Zhang X. Et al, 2005)^[74], il B_1 -Shimming (Mao W. Et al, 2006)^[75], Patch Antenna Array Coil (Nakajima M et al., 2007)^[76], la RF Traveling Wave (Brunner D.O. et al., 2009)^[77], la Trasmissione Multicanale (a 4ch, 8ch, 16ch e 32ch), le bobine transceiver a geometria variabile a 16ch in trasmissione parallela (Adriany G. et al, 2008)^[78], la nuova generazione di bobine Shielded Microstrip Array per l'Imaging a 7T (Wu B. et al, 2010)^[79].



Fig.34 a) bobine bird cage, a) multicanale 16ch b) Microstrip Array c) Microstrip Shielded. (Wu B. et al, 2010)^[79].

Inoltre interessanti prospettive si aprono con i primi test delle nuove bobine microstrip dotate di otto componenti sintonizzabili singolarmente per via digitale; questi dispositivi, in termini di mitigazione del campo B1, hanno dimostrato performance pari a quelle delle molto più costose bobine con trasmissione multicanale. (Merkle et al, 2011)^[80]

Le bobine Microstrip Array hanno dimostrato di avere un alto SNR e basso SAR, rivelandosi una configurazione vincente per l'imaging a 7T. (Wang C., Shen G.X., 2006)^[81].

In particolare, su scanner RM 7T, l'uso delle bobine Microstrip Array con schermatura attiva (Active Shielding) in trasmissione parallela a 32 canali consentirà scansioni di durata inferiore ai 5 minuti (cit. Prof. L.Wald, *Nature* 458, 925-928, 2009); riducendo considerevolmente i tempi di indagine RM, non solo si migliora la compliance del paziente, ma sarà anche possibile esaminare molti più pazienti, snellendo le liste di attesa.

c. Sicurezza

Lo scanner RM 7T consente una visualizzazione sia bidimensionale che tridimensionale ad altissima definizione, sia dal punto di vista anatomico che funzionale, degli organi del paziente sottoposto ad indagine.

Tuttavia, affinché tali dispositivi RM trovino ampia applicazione nella diagnostica medica devono essere sicuri per il paziente e per gli operatori. Tali sistemi sottopongono il paziente, contemporaneamente, ad un campo magnetico statico di alta intensità, ad un campo elettromagnetico a radiofrequenza ed a campi magnetici lentamente variabili nel tempo (chiamati gradienti) per consentire la corretta visualizzazione e localizzazione delle strutture anatomiche e di eventuali lesioni.

Questi agenti fisici sono tutti compresi nella regione a più bassa frequenza dello spettro elettromagnetico e sono incapaci di produrre fenomeni di ionizzazione quando interagiscono con la materia. Per questo motivo i campi utilizzati nella RM rientrano nella denominazione di radiazioni non ionizzanti (NIR).

Per quanto riguarda le linee guida in ambito di sicurezza degli scanner RM UHF la situazione in Europa è molto controversa, mentre in U.S.A. la situazione è nettamente favorevole allo sviluppo della tecnologia.

La sfida Europea verso il campo Ultra Alto

In Europa la Commissione Europea (CE), con l'emanazione della direttiva 2004/40/CE, sembrò remare contro lo sviluppo della tecnologia MRI UHF.

Tale direttiva, basata sulle linee guida fissate dell' ICNIRP (International Commission on Non Ionizing Radiation Protection) riguardava prettamente l'esposizione dei lavoratori ai campi elettromagnetici derivati da reti Wi-Fi, Bluetooth e dei telefoni cellulari, non considerando i macchinari RM.

Secondo le linee guida 2004 dell' ICNIRP i lavoratori non dovrebbero essere sottoposti a campi elettromagnetici variabili nel tempo superiori a 300GHz, limiti comunemente superati da tutti gli addetti ai lavori in ambito di RM senza alcuna conseguenza sulla salute.

Questa vera e propria lacuna normativa rischiò di interrompere e compromettere i progressi scientifici dei ricercatori impegnati nell'ambito della RM a campo alto e ultra alto nonché di causare pesanti danni economici alle società europee (Siemens, Philips, Bruker e Magnex) che hanno investito miliardi di euro nello sviluppo della tecnologia UHF.

Nel 2007 per tale motivo la CE con il decreto 2007/47/CE pospone l'attuazione di tali normative protezionistiche negli stati membri al 30 aprile del 2012.

In risposta a queste problematiche l' ICNIRP nell'Aprile del 2009 emana delle nuove direttive protezionistiche, stavolta includendo anche l'esposizione a campi magnetici statici.

In questo rapporto i limiti impongono che solo le estremità dei lavoratori possono essere esposte a campi magnetici statici fino a 8T; ovviamente ciò è impossibile poiché magneti superconduttori di tale potenza generano dei campi magnetici tali che la distanza tra arti, tronco e testa non può garantire una riduzione della esposizione al campo magnetico che ricada entro tali limiti.

L'applicazione di tali normative precluderebbe qualsiasi tipo di ricerca scientifica nonché l'uso clinico di scanner sopra i 2T in Europa.

Ma nel 2009, il Parlamento Europeo ha escluso l'uso degli scanner RM dalla normativa 2004/40/CE, consentendo il rapido progresso della tecnologia e le applicazioni cliniche su vasta scala dei macchinari RM ad alto campo.

Tuttavia ad oggi gli scanner RM 7T non hanno la certificazione CE.

Ciò risulta essere paradossale, visto che l'Europa ha la più alta densità di macchinari RM, tra cui più di 100 scanner 3T, oltre 30 macchinari 7T (tra cui quello in installazione a Pisa, il primo in Italia) due dispositivi RMN 9.4T in Germania e in Francia e il primo 11.7T clinico nel mondo a Parigi.

Dunque in Europa la vera sfida per la RM a campo Ultra Alto può essere vista come la sfida per emanare normative flessibili e adeguate al progresso tecnologico e scientifico, garantendo nel frattempo la sicurezza di lavoratori del settore e dei pazienti.

Linee guida U.S.F.D.A.

Le linee guida attuali della USFDA (US Food and Drug Administration) aggiornate al 2003 tengono conto essenzialmente di: intensità del campo magnetico B_0 (espressa in Tesla), variazione del campo magnetico rispetto al tempo (dB/dt), S.A.R. (Specific Adsorbition Rate espresso in W/Kg), livello acustico (dB e dBA).

Linee guida della USFDA RM (2003)		
B_0	Adulti, bambini e neonati di età > 1 mese	8 T
	Neonati (età bambini di età < 1 mese)	4 T
dB/dt	Nessun dolore, disagio, o stimolazione nervosa	
SAR	Tutto il corpo ≥ 15 min	4 W/Kg
	Testa ≥ 10 min	3 W/Kg
	Testa o Tronco, per g di tessuto ≥ 5 min	8 W/Kg
	Estremità, per g di tessuto, ≥ 5 min	12 W/Kg
Livello Acustico	Picco non ponderato	140 dB
	RMS ponderato con protezione acustica	99 dBA

Tab.X

S.A.R.

Il tasso di assorbimento specifico (Specific Absorption Rate = SAR), è una misura quantitativa che esprime il livello di assorbimento di energia, proveniente da onde RF (pulse sequences), per unità di tessuto esposto, la sua unità di misura è W/Kg.

$$SAR = \frac{\frac{1 \text{ Joule}}{1 \text{ sec}}}{1 \text{ Kg}} = \frac{1 \text{ Watt}}{1 \text{ Kg}}$$

I limiti del SAR dipendono dalla anatomia della regione sottoposta a scansione.

Per tutto il corpo, in scansioni maggiori o uguali a 15 minuti, SAR deve essere inferiore a 4W/Kg, per esposizioni della testa di durata maggiore o uguale a 10 minuti SAR deve essere inferiore a 3W/Kg. (vedi tabella). Inoltre ogni sequenza di impulsi di eccitazione RF non deve causare rialzi termici superiori ad 1°Celsius al tessuto sotto esame, ai fini della sicurezza dell'esame RM la temperatura non deve essere superiore a 38°C nel distretto cefalico, non superiore a 39°C a livello del tronco e non superiore a 40°C alle estremità.

Per impedire il riscaldamento eccessivo dei tessuti, i parametri precedentemente riportati vengono misurati automaticamente dalla macchina RM durante la scansione; qualora sia superata la soglia di sicurezza prestabilita, lo scanner si mette in modalità di pausa, bloccando l'esame finché le temperature dei tessuti non rientrano nei valori normali, garantendo così la sicurezza del paziente.

Pazienti con dispositivi medicali ferromagnetici

A questi rischi vanno associati sia pericoli relativi all'introduzione all'interno del magnete di dispositivi medicali di cui il paziente sottoposto ad esame risulta portatore, che pericoli relativi alla presenza di oggetti ferromagnetici nelle vicinanze del magnete.

Esempio di dispositivi medicali:

- pace-maker;
- protesi dotate di circuiti elettronici
- preparati metallici intercranici o posizionati in prossimità di strutture vitali
- clips vascolari
- schegge ferromagnetiche.

Problematiche dipendenti dal Campo Magnetico Statico B_0

1. Effetto proiettile: effetto fisico determinato dalla accelerazione che subisce un oggetto metallico sottoposto ad un campo magnetico. Tale effetto è molto pericoloso e può provocare seri danni al paziente e al macchinario. Per ovviare agli inconvenienti derivanti dall'effetto proiettile ogni oggetto ferromagnetico (come forbici, sedie, lettini, estintori, ferri chirurgici, carrelli, ecc.) deve essere tenuto oltre una prefissata distanza di sicurezza dal magnete, tale distanza corrisponde alla cosiddetta Linea dei 5 Gauss (0.5mT, pari all'intensità del campo magnetico terrestre), proporzionale alla potenza del campo magnetico generato dal magnete.

L'accesso all'interno dell'area di sicurezza deve essere controllato da metal detector.



Fig.35 Inadempienza delle norme di sicurezza, esempi di conseguenze dell'effetto Proiettile.

Per un dispositivo RM a 7T con schermatura passiva (che richiede circa 450t di ferro disposte attorno al macchinario), la linea dei 5 Gauss corrisponde a circa 6 metri dall'isocentro del magnete. Il Fringe Field, ovvero il campo magnetico non utile ad imaging RM ai margini del magnete, si estende non solo longitudinalmente e lateralmente, ma anche verticalmente a partire dall'isocentro, pertanto precauzioni speciali devono essere prese anche per i piani superiori e inferiori alla stanza in cui è installato il dispositivo RM 7T.

L'installazione di uno scanner RM 7T con schermatura passiva, come quello in consegna all' IRCCS Stella Maris di Pisa, richiede la costruzione di un edificio apposito, in cui tali indicazioni di sicurezza possano essere facilmente applicate.

2. Eddy Currents: sono correnti di vortice che si generano quando un conduttore è sottoposto ad un campo magnetico, possono determinare la vibrazione e dunque il movimento di materiali ferromagnetici impiantati nel paziente causando lacerazioni ai tessuti oppure generare artefatti nell'immagine.

3. Suscettibilità magnetica: Gli oggetti metallici come protesi articolari e materiali contenenti particelle di ferro generano vuoti di segnale, visualizzati come aree nere nell' immagine. Inoltre gli Elettrodi impiantati causano perturbazioni del campo magnetico rendendolo non più omogeneo, generando anch'essi artefatti e distorsioni delle immagini.

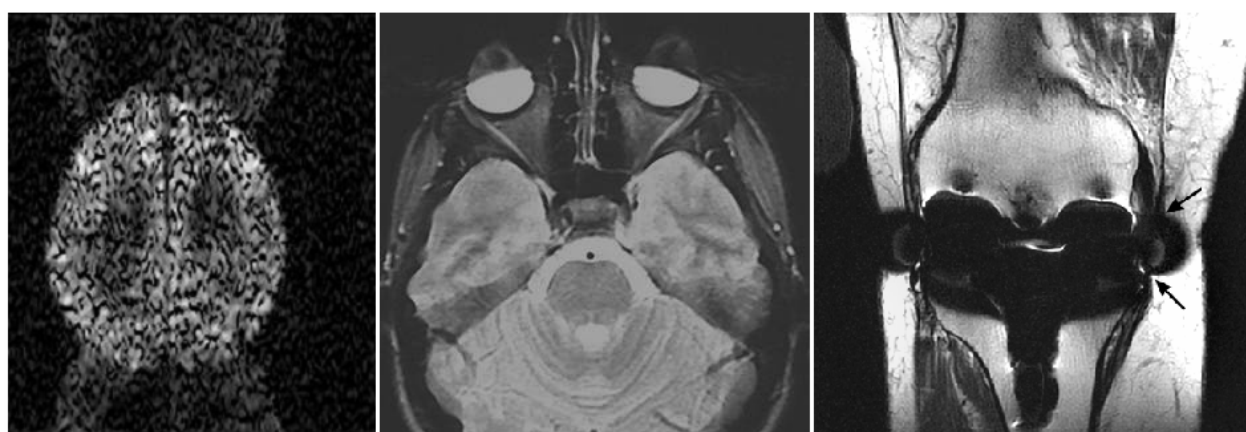


Fig.36 Sequenza di immagini RM che presentano artefatti a) da eddy currents (<http://www.mrtip.com>), b) oscuramento della parte anteriore dei globi oculari dovuto alla presenza di maschera contenente particelle ferro (<http://www.mritutor.org>), c) protesi articolare di cromo-cobalto che oscura completamente i legamenti collaterali del ginocchio e provoca distorsione circolare del profilo articolare. (Raphael B. et al, 2005)^[82]

Problematiche dipendenti dal Campo Magnetico di Gradiente variabile nel tempo dB/dt

Si tratta del cosiddetto effetto delle *Correnti Indotte di Faraday*; esse possono determinare alterazione dei potenziali d'azione cellulari, stimolazione dei nervi periferici e dare dolore; in rari casi anche fibrillazione ventricolare. Altro inconveniente è il malfunzionamento o la rottura del dispositivo impiantato.

Problematiche dipendenti dal campo RF

Altri inconvenienti determinati dai dispositivi ferromagnetici impiantati sono l'interferenza con il segnale RF che genera rumore nelle immagini RM e la perturbazione del campo RF che determina scarso SNR. Inoltre le onde RF possono causare surriscaldamento dei tessuti, ciò può provocare ustioni al paziente.

Altro aspetto non meno importante per la sicurezza, riguarda i criogeni necessari per raffreddare il magnete superconduttore; nello specifico, nella stanza in cui si trova lo scanner MR è necessaria la presenza di un dispositivo che misuri l'ossigeno presente nell'aria, poiché un danno al sistema di raffreddamento potrebbe generare una fuoriuscita di azoto o elio che diminuirebbe pericolosamente la percentuale di ossigeno nell'aria.

Risultati degli studi scientifici sulla sicurezza del dispositivo RM 7T

Gli studi riguardanti la sicurezza dei macchinari RM a 7T hanno esaminato i possibili effetti obiettivi, come le variazioni dei parametri vitali, sia le possibili sensazioni sgradevoli avvertite dai pazienti. Molti di questi studi hanno valutato l'effetto del campo Ultra-Alto confrontando gli scanner a 7T con altri macchinari a campo minore utilizzati comunemente nella pratica clinica.

Un interessante studio condotto dal dipartimento di Radiologia della Ohio University su 92 pazienti (74 con patologia cerebrale e 18 normali) ha dimostrato che non vi sono alterazioni significative dei parametri vitali (Pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, ECG, frequenza respiratoria e saturazione di ossigeno) prima, dopo e durante l'esposizione ad un campo magnetico ultra alto (8T); solo una sensazione transitoria di vertigine è stata riportata dal 27% dei soggetti normali e dal 11% dei soggetti affetti da patologia cerebrale (M.Yang et al., 2006)^[83].

La presenza di vertigini e fosfeni, reversibili è stata riportata anche in un altro studio comparativo condotto su 102 soggetti sani, solo il 5% ha riferito una sensazione molto spiacevole di vertigine dopo imaging a 7T e non a 1.5T. Tuttavia ciò può ricondursi al fatto che la scansione a 7T ha avuto una durata doppia rispetto alla scansione con macchinario a 1.5T. Lo studio nel complesso dimostra una ottima tollerabilità dell'imaging 7T (Theysohn J.M. et al., 2007)^[84].

Per quanto riguarda gli effetti sull'encefalo è stato visto che dopo l'esecuzione di un esame di imaging con scanner 7T non vi sono alterazioni di neuromediatrici (5-HIAA e 5-HT) melatonina sierica (G. Kroeker et al, 1996)^[85] L'esame di RM comporta una significativa alterazione della eccitabilità corticale, tuttavia tale effetto non dipende dalla intensità del campo magnetico statico, è stato dimostrato su 12 volontari sani che tali alterazioni sono presenti sia con scanner 1.5T che 7T (Schlamann M. et al, 2010)^[86].

Un altro studio riguardante la performance cognitiva (working memory uditiva, coordinazione occhio-mano, percezione visiva) dopo l'esposizione ad un campo magnetico statico di 7T su 27 volontari ha dimostrato che la decadenza di tali abilità (percezione visiva e coordinazione occhio-mano) non dipende dall'intensità del campo magnetico statico ma dalla grandezza dei campi variabili nel tempo (F. de Vocht et al, 2007)^[87].

L'esame RM con macchinari a 7T si è dimostrato sicuro anche in presenza di dispositivi di pacing cardiaco; infatti è stato visto (in animali da esperimento) che anche portatori di pace maker possono usufruire dei benefici della Cardio-MRI senza effetti negativi sul programma di pacing, anche con gradienti di 400mT/s (M. Nahrendorf et al, 2004)^[88]. In questo studio l'unico inconveniente degno di nota è stata la mancanza di segnale a livello del sito di impianto del dispositivo.

Alla luce di quanto esaminato i dati preliminari ottenuti confermano che l'uso dello scanner RM a 7T si dimostra non solo utile dal punto di vista diagnostico, ma anche ben tollerato dai pazienti, tuttavia sono necessari ulteriori approfondimenti sulla sicurezza, ottenibili solo attraverso l'utilizzo clinico su larga scala.

Conclusioni

In questa tesi sono stati affrontati diversi temi e problematiche inerenti la RM a campo Ultra Alto; sono state descritte le principali applicazioni che rappresentano lo stato dell'arte dell'RM a 7T, in ambito clinico, chirurgico e soprattutto di ricerca.

Riflessioni sono state fatte in merito alle normative di sicurezza, e i possibili rischi per il paziente.

L'intento principale è stato quello di mettere insieme e confrontare in modo critico le diverse esperienze ottenute con il 7T dai ricercatori di altri paesi, in cui l'imaging ad alti campi può ormai essere considerato a tutti gli effetti realtà.

Le importanti e concrete prospettive di ricerca, garantite dalla nuova tecnologia RM a 7T, sono supportate da una mole continuamente crescente di lavori scientifici di qualità, prodotta dai centri europei Leader nel settore dell'imaging RM a campo Ultra Alto.

In questo clima di continuo miglioramento dell'eccellenza, l'investimento su tale tecnologia è da considerarsi, non una scommessa ma un concreto passo in avanti per esprimere le potenzialità della ricerca Medico-Scientifica Italiana.

BIBLIOGRAFIA

1. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV.
Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid.
Phys Rev; 69:37-38. (1946)
2. Bloch F, Hanson WW, Packard M.
Nuclear Induction. (1946) Phys Rev; 69: 127.
3. Lauterbur PC.
Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. Nature 242:190. (1973)
4. Mansfield P, Pykett IL. Biological and Medical imaging by NMR.
Journal of Magn. Reson.. 29:355. (1978)
5. Buxton RB.
Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques.
(2009) Cambridge University Press.
6. D.G. Mitchell
MRI Principles. (1999) Saunders Company
7. Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging.
(1988) Thieme Medical Publishers, New York
8. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW.
Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.
(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 9868–9872
9. Goebel R
Localization of Brain Activity using Functional Magnetic Resonance Imaging.
(2007) Medical Radiology, 9-51
10. Duong TQ, Yacoub E, Adriany G, Hu X, Ugurbil K, Kim SG
Microvascular BOLD contribution at 4 and 7 T in the human brain: gradient-echo and spin-echo fMRI with suppression of blood effects.
(2003) Magn Reson Med. 2003 Jun;49(6):1019-27.
11. Thacker NA, Burton E, Lacy AJ, Jackson A
The effects of motion on parametric fMRI analysis techniques.
(1999). Physiol. Measur. 20, 251–263

12. Yacoub E, Harel N, Ugurbil K.
High-field fMRI unveils orientation columns in humans.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jul 29;105(30):10607-12. Epub 2008 Jul 18.
13. Ebert SN, Taylor DG, Nguyen HL, Kodack DP, Beyers RJ, Xu Y, Yang Z, French BA.
Noninvasive tracking of cardiac embryonic stem cells in vivo using magnetic resonance imaging techniques.
Stem Cells. 2007 Nov;25(11):2936-44. Epub 2007 Aug 9.
14. Thoralf Niendorf, Daniel K. Sodickson, Gabriele A. Krombach, Jeanette Schulz-Menger
Toward cardiovascular MRI at 7 T: clinical needs, technical solutions and research promises
Eur Radiol. 2010 December; 20(12): 2806–2816.
15. Robitaille PM, Kangarlu A, Abduljalil AM.
RF penetration in ultra high field MRI: challenges in visualizing details within the center of the human brain.
J Comput Assist Tomogr. 1999 Nov-Dec;23(6):845-9.
16. Bartha R, Michaeli S, Merkle H, Adrian G, Andersen P, Chen W, Ugurbil K, Garwood M.
In vivo ¹H₂O T₂+ measurement in the human occipital lobe at 4T and 7T by Carr-Purcell MRI: detection of microscopic susceptibility contrast.
Magn Reson Med. 2002 Apr;47(4):742-50.
17. Li TQ, van Gelderen P, Merkle H, Talagala L, Koretsky AP, Duyn J.
Extensive heterogeneity in white matter intensity in high-resolution T₂*-weighted MRI of the human brain at 7.0 T.
Neuroimage. 2006 Sep;32(3):1032-40. Epub 2006 Jul 18.
18. Augustinack JC, van der Kouwe AJ, Blackwell ML, Salat DH, Wiggins CJ, Frosch MP, Wiggins GC, Potthast A, Wald LL, Fischl BR.
Detection of entorhinal layer II using 7Tesla [corrected] magnetic resonance imaging.
Ann Neurol. 2005 Apr; 57(4):489-94.
19. Thomas BP, Welch EB, Niederhauser BD, Whetsell WO Jr, Anderson AW, Gore JC, Avison MJ, Creasy JL.
High-resolution 7T MRI of the human hippocampus in vivo.
J Magn Reson Imaging. 2008 Nov;28(5):1266-72.
20. Cho ZH, Kim YB, Han JY, Kim NB, Hwang SI, Kim SJ, Cho SJ.
Altered T₂* relaxation time of the hippocampus in major depressive disorder: implications of ultra-high field magnetic resonance imaging.
J Psychiatr Res. 2010 Oct;44(14):881-6. Epub 2010 Mar 24.
21. Diedrichsen J, Maderwald S, Küper M, Thürling M, Rabe K, Gizewski ER, Ladd ME, Timmann D
Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure.
Neuroimage. 2011 Feb 1;54(3):1786-94. Epub 2010 Oct 18.

22. Geyer S, Marcel Weiss, Katja Reimann, Gabriele Lohmann and Robert Turner
Microstructural parcellation of the human cerebral cortex – from Brodmann’s post-mortem map to in vivo mapping with high-field magnetic resonance imaging
Frontiers in Human Neuroscience 2011 Feb Vol.5 Article 19
23. Wiggins GC, Potthast A, Triantafyllou C, Wiggins CJ, Wald LL.
Eight-channel phased array coil and detunable TEM volume coil for 7 T brain imaging.
Magn Reson Med. 2005 Jul;54(1):235-40.
24. Vera Novaka, A.M. Abduljalilb, P. Novakc, P.M. Robitailleb
High-resolution ultrahigh-field MRI of stroke
Mag Res Imaging journal Volume 23, Issue 4, Pages 539-548 (May 2005)
25. Kathryn E. Hammond, Janine M. Lupo, Duan Xu, Meredith Metcalf, Douglas A.C. Kelley, Daniel Pelletier, Susan M. Chang, Pratik Mukherjee, Daniel B. Vigneron and Sarah J. Nelson
Development of a robust method for generating 7.0 T multichannel phase images of the brain with application to normal volunteers and patients with neurological diseases
NeuroImage Volume 39, Issue 4, 15 February 2008, Pages 1682-1692
26. C Mainero, MD, PhD, T Benner, PhD, A Radding, A van der Kouwe, PhD, R Jensen, MD, B R. Rosen, MD, PhD, and R P. Kinkel, MD
In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI
Neurology. 2009 September 22; 73(12): 941–948.
27. Nakada T, Matsuzawa H, Igarashi H, Fujii Y, Kwee IL.
In vivo visualization of senile-plaque-like pathology in Alzheimer's disease patients by MR microscopy on a 7T system.
J Neuroimaging. 2008 Apr;18(2):125-9. Epub 2007 Oct 22.
28. Abosch A, Yacoub E, Ugurbil K, Harel N.
An assessment of current brain targets for deep brain stimulation surgery with susceptibility-weighted imaging at 7 tesla.
Neurosurgery. 2010 Dec;67(6):1745-56; discussion 1756.
29. Formisano E, Kim DS, Di Salle F, van de Moortele PF, Ugurbil K, Goebel R.
Mirror-symmetric tonotopic maps in human primary auditory cortex.
Neuron. 2003 Nov 13;40(4):859-69.
30. Hoffmann MB, Stadler J, Kanowski M, Speck O.
Retinotopic mapping of the human visual cortex at a magnetic field strength of 7T.
Clin Neurophysiol. 2009 Jan;120(1):108-16. Epub 2008 Dec 13.
31. Olman CA, Van de Moortele PF, Schumacher JF, Guy JR, Uğurbil K, Yacoub E.
Retinotopic mapping with spin echo BOLD at 7T.
Magn Reson Imaging. 2010 Nov;28(9):1258-69. Epub 2010 Jul 24.

32. Striem-Amit E, Hertz U, Amedi A.
Extensive cochleotopic mapping of human auditory cortical fields obtained with phase-encoding FMRI.
PLoS One. 2011 Mar 23;6(3):e17832.
33. Sanchez-Panchuelo RM, Francis S, Bowtell R, Schluppeck D.
Mapping human somatosensory cortex in individual subjects with 7T functional MRI.
J Neurophysiol. 2010 May;103(5):2544-56. Epub 2010 Feb 17
34. Purdon PL, Millan H, Fuller PL, Bonmassar G.
An open-source hardware and software system for acquisition and real-time processing of electrophysiology during high field MRI.
J Neurosci Methods. 2008 Nov 15;175(2):165-86. Epub 2008 Aug 5.
35. Brookes MJ, Vrba J, Mullinger KJ, Geirsdóttir GB, Yan WX, Stevenson CM, Bowtell R, Morris PG.
Source localisation in concurrent EEG/fMRI: applications at 7T.
Neuroimage. 2009 Apr 1;45(2):440-52. Epub 2008 Nov 12.
36. Lupo JM, Banerjee S, Kelley D, Xu D, Vigneron DB, Majumdar S, Nelson SJ.
Partially-parallel, susceptibility-weighted MR imaging of brain vasculature at 7 Tesla using sensitivity encoding and an autocalibrating parallel technique.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;1:747-50.
37. von Morze C, Purcell DD, Banerjee S, Xu D, Mukherjee P, Kelley DA, Majumdar S
High-resolution intracranial MRA at 7T using autocalibrating parallel imaging: initial experience in vascular disease patients.
Magn Reson Imaging. 2008 Dec;26(10):1329-33. Epub 2008 May 27.
38. von Morze C, Xu D, Purcell DD, Hess CP, Mukherjee P, Saloner D, Kelley DA, Vigneron DB.
Intracranial time-of-flight MR angiography at 7T with comparison to 3T.
J Magn Reson Imaging. 2007 Oct;26(4):900-4.
39. Nowinski WL, Puspitasari F, Volkau I, Marchenko Y, Knopp MV.
Comparison of Magnetic Resonance Angiography Scans on 1.5, 3, and 7 Tesla Units: A Quantitative Study of 3-Dimensional Cerebrovasculature.
J Neuroimaging. 2011 Mar 29. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00597.x. [Epub ahead of print]
40. Ty Bae K, Park SH, Moon CH, Kim JH, Kaya D, Zhao T.
Dual-echo arteriovenography imaging with 7T MRI.
J Magn Reson Imaging. 2010 Jan;31(1):255-61.
41. Hyodo F, Chandramouli GV, Matsumoto S, Matsumoto K, Mitchell JB, Krishna MC, Munasinghe JP.
Estimation of tumor microvessel density by MRI using a blood pool contrast agent.
Int J Oncol. 2009 Oct;35(4):797-804.

42. Jochimsen TH, Ivanov D, Ott DV, Heinke W, Turner R, Möller HE, Reichenbach JR.
Whole-brain mapping of venous vessel size in humans using the hypercapnia-induced BOLD effect.
Neuroimage. 2010 Jun;51(2):765-74. Epub 2010 Feb 24.
43. Kang CK, Park CA, Lee H, Kim SH, Park CW, Kim YB, Cho ZH.
Hypertension correlates with lenticulostriate arteries visualized by 7T magnetic resonance angiography.
Hypertension. 2009 Nov;54(5):1050-6. Epub 2009 Oct 5.
44. CJ Snyder, L DelaBarre, GJ Metzger, P-F van de Moortele, C Akgun, K Ugurbil, and JT Vaughan
INITIAL RESULTS OF CARDIAC IMAGING AT 7 T
Magn Reson Med. 2009 March; 61(3): 517–524.
45. Frauenrath T, Niendorf T, Kob M.
Acoustic method for synchronization of Magnetic Resonance Imaging (MRI)
Acta Acustica united with Acustica. 2008:148–155.
46. Becker M, Frauenrath T, Hezel F, et al. Comparison of left ventricular function assessment using phonocardiogram- and electrocardiogram-triggered 2D SSFP CINE MR imaging at 1.5T and 3.0T. *Eur Radiol*. 2010;20:1344–1355. [PubMed]
47. Frauenrath T, Hezel F, Renz W, d'Orth Tde G, Dieringer M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Schulz Menger J, Niendorf T.
Acoustic cardiac triggering: a practical solution for synchronization and gating of cardiovascular magnetic resonance at 7 Tesla.
J Cardiovasc Magn Reson. 2010 Nov 16;12:67.
48. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Frauenrath T, Prothmann M, et al.
Cardiac chamber quantification using magnetic resonance imaging at 7 Tesla-a pilot study.
Eur Radiol. 2010 doi: 10.1007/s00330-010-1888-2.
49. Hongyan Qiao, Xiaoliang Zhang, Xiao-Hong Zhu, Fei Du, and Wei Chen
In vivo ³¹P MRS of human brain at high/ultrahigh fields: a quantitative comparison of NMR detection sensitivity and spectral resolution between 4 T and 7 T
Magn Reson Imaging. 2006 December; 24(10): 1281–1286.
50. Ratai Eva, Ph.D., Trina Kok, Christopher Wiggins, Ph.D., Graham Wiggins, Ph.D., Ellen Grant, M.D., Borjan Gagoski, Gilmore O'Neill, M.D., Elfar Adalsteinsson, Ph.D., and Florian Eichler,
7 Tesla proton magnetic resonance spectroscopic imaging in adult X-linked adrenoleukodystrophy
Arch Neurol. 2008 November; 65(11): 1488–1494.

51. Hetherington HP, Pan JW, Spencer DD.
 ^1H and ^{31}P spectroscopy and bioenergetics in the lateralization of seizures in temporal lobe epilepsy. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16:477–83.
52. Brown GG, Levine SR, Gorell JM, Pettegrew JW, Gdowski JW, Bueri JA, et al. In vivo ^{31}P NMR profiles of Alzheimer's disease and multiple subcortical infarct dementia. *Neurology*. 1989;39:1423–7.
53. Pettegrew JW, Minshew NJ.
 Molecular insights into schizophrenia.
J Neural Transm Suppl. 1992;36:23–40.
54. Jimin Ren, Ivan Dimitrov, A. Dean Sherry, and Craig R. Malloy
 Composition of adipose tissue and marrow fat in humans by ^1H NMR at 7 Tesla
J Lipid Res. 2008 September; 49(9): 2055–2062.
55. Shapiro EM, Skrtic S, Koretsky AP
 Sizing it up: cellular MRI using micron-sized iron oxide particles. *Magn Reson Med*. 2005 Feb;53(2):329–38.
56. Ruhparwar A, Ghodsizad A, Niehaus M, Bara C, Lotz J, Voelkel T, Makoui M, Martin U, Wolf F, Gams E, Klein M, Haverich A.
 Clinically applicable 7-Tesla magnetic resonance visualization of transplanted human adult stem cells labeled with CliniMACS nanoparticles.
Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Oct;54(7):447–51.
57. Kraff O, Bitz AK, Dammann P, Ladd SC, Ladd ME, Quick HH.
 An eight-channel transmit/receive multipurpose coil for musculoskeletal MR imaging at 7 T.
Med Phys. 2010 Dec;37(12):6368–76.
58. Breton E, McGorty K, Wiggins GC, Axel L, Kim D.
 Image-guided radio-frequency gain calibration for high-field MRI.
NMR Biomed. 2010 May;23(4):368–74. doi: 10.1002/nbm.1471. Epub 2009 Dec 15.
59. Liu JV, Bock NA, Silva AC.
 Rapid high-resolution three-dimensional mapping of $T(1)$ and age-dependent variations in the non-human primate brain using magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) sequence.
Neuroimage. 2011 Jun 1;56(3):1154–63. Epub 2011 Mar 3.
60. Le Bihan D, Breton e, Lallemand D et al: Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168:497-505.
61. Turner R, Le Bihan D, Maier J et al: echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1990; 177:407-414.

62. Heidemann RM, Porter DA, Anwender A, Feiweier T, Heberlein K, Knösche TR, Turner
Diffusion imaging in humans at 7T using readout-segmented EPI and GRAPPA.
Magn Reson Med. 2010 Jul;64(1):9-14.
63. Robson MD, Anderson AW, Gore JC. Diffusion-weighted multiple-shot echo planar imaging of
humans without navigation. Magn Reson Med. 1997;38:82-88.
64. Porter DA, Heidemann RM. High Resolution Diffusion-Weighted Imaging using Readout-
Segmented Echo Planar Imaging, Parallel Imaging and a twodimensional Navigator-Based
Reacquisition. Magn Reson Med. 2009;62:468-475.
65. Holdsworth SJ, Skare S, Rexford DN, Bammer R. Robust GRAPPA-Accelerated Diffusion-
Weighted Readout-Segmented (RS)-EPI. Magn Reson Med. 2009;62:1629-1640.
66. Heidemann RM, Anwender A, Feiweier T, Fasano F, Pfeuffer J, Knösche TR, Turner R. High
Resolution Diffusion-Weighted Imaging in Human at 7T. NeuroImage 2009;47,S1:S73.
67. E Haacke, R Grossman, J Neelavalli, Y Xu, Y Ge, S Barnes
Optimization of Phase Contrast in Susceptibility Weighted Imaging at 7T
Proceedings 16th Scientific Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine
(2008)
68. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI) Magn
Res Med. 2004;52:612-8.
69. Sehgal V, Delproposto Z, Haacke EM, Tong KA, Wycliffe N, Kido DK, Xu Y, Neelavalli J,
Haddar D, Reichenbach JR. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted
imaging. J Magn Reson Imaging. 2005;22:439-450
70. M. Elywa, K. Zhong, O. Speck
Localized Adjustment of Radiofrequency Pulses for High Field MR-spectroscopy
IX Radiation Physics & Protection Conference, 15-19 November 2008, Nasr City - Cairo
71. Vaughan JT, Garwood M, Collins CM, Liu W, DelaBarre L, Adriany G, Andersen GP, Merkle
H, Goebel R, Smith MB, Ugurbil K.
7T vs. 4T: RF power, homogeneity, and signal-to-noise comparison in head images
Magn Res Med. 2001;46:24-30.
72. Zhang X, Ugurbil K, Chen W.
Microstrip RF surface coil design for extremely high-field MRI and spectroscopy.
Magn Reson Med. 2001 Sep;46(3):443-50.
73. Ulrich Katscher, Peter Bornert, Christoph Leussler, and Johan S. van den Brink
Transmit SENSE
Magn Reson Med. (2003) 49:144-150

74. Zhang X, Ugurbil K, Sainati R, Chen W.
An inverted-microstrip resonator for human head proton MR imaging at 7 tesla.
IEEE Trans Biomed Eng. 2005 Mar;52(3):495-504.
75. Mao W, Smith MB, Collins CM.
Exploring the limits of RF shimming for high-field MRI of the human head.
Magn Reson Med. 2006;56:918–22. [PubMed]
76. Nakajima M, Nakajima I, Obayashi S, Nagai Y, Obata T, Hirano Y, Ikehira H.
Development of a patch antenna array RF coil for ultra-high field MRI.
Magn Reson Med Sci. 2007;6(4):231-3.
77. Adriany G, Van de Moortele PF, Ritter J, Moeller S, Auerbach EJ, Akgün C, Snyder CJ, Vaughan T, Ugurbil K.
A geometrically adjustable 16-channel transmit/receive transmission line array for improved RF efficiency and parallel imaging performance at 7 Tesla.
Magn Reson Med. 2008 Mar;59(3):590-7.
78. David O. Brunner, Nicola De Zanche, Jürg Fröhlich, Jan Paska & Klaas P. Pruessmann
Travelling-wave nuclear magnetic resonance
Nature 457, 994-998 (19 February 2009)
79. Wu B, Wang C, Kelley DA, Xu D, Vigneron DB, Nelson SJ, Zhang X.
Shielded microstrip array for 7T human MR imaging.
IEEE Trans Med Imaging. 2010 Jan;29(1):179-84. Epub 2009 Oct 9.
80. Merkle H, Murphy-Boesch J, Gelderen PV, Wang S, Li TQ, Koretsky AP, Duyn JH.
Transmit B(1) -field correction at 7T using actively tuned coupled inner elements.
Magn Reson Med. 2011 Mar 24. doi: 10.1002/mrm.22864. [Epub ahead of print]
81. Wang C, Shen GX.
B1 field, SAR, and SNR comparisons for birdcage, TEM, and microstrip coils at 7T.
J Magn Reson Imaging. 2006 Aug;24(2):439-43.
82. Brad Raphael¹, Andrew H. Haims¹, Jim S. Wu¹, Lee D. Katz¹, Lawrence M. White² and Kevin Lynch³
MRI Comparison of Periprosthetic Structures Around Zirconium Knee Prostheses and Cobalt Chrome Prostheses
American Journal Of Roenterology 2006 186:1771-1777
83. Yang M, Christoforidis G, Abduljali A, Beversdorf D.
Vital signs investigation in subjects undergoing MR imaging at 8T.
AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Apr;27(4):922-8.
84. Theysohn JM, Maderwald S, Kraff O, Moenninghoff C, Ladd ME, Ladd SC.
Subjective acceptance of 7 Tesla MRI for human imaging.
MAGMA. 2008 Mar;21(1-2):63-72. Epub 2007 Dec 7.

85. Kroeker G, Parkinson D, Vriend J, Peeling J.
Neurochemical effects of static magnetic field exposure.
Surg Neurol. 1996 Jan;45(1):62-6.
86. Schlamann M, Yoon MS, Maderwald S, Pietrzyk T, Bitz AK, Gerwig M, Forsting M, Ladd SC, Ladd ME, Kastrup O.
Short term effects of magnetic resonance imaging on excitability of the motor cortex at 1.5T and 7T.
Acad Radiol. 2010 Mar;17(3):277-81. Epub 2009 Dec 29.
87. de Vocht F, Stevens T, Glover P, Sunderland A, Gowland P, Kromhout H.
Cognitive effects of head-movements in stray fields generated by a 7 Tesla whole-body MRI magnet.
Bioelectromagnetics. 2007 May;28(4):247-55.
88. Nahrendorf M, Hiller KH, Hu K, Zeijlemaker V, Griswold M, Bauer WR.
Pacing in high field cardiac magnetic resonance imaging
Pacing Clin Electrophysiol. 2004 May;27(5):671-4.

APPENDICE

Tavole degli studi raccolti